

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
ŞEF: DOÇ. DR. MUSTAFA YENİGÜN**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN VE BİPOLAR BOZUKLUĞU
OLMAYAN OLGULARDA METABOLİK SENDROM SIKLIK
VE PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeynep D. Çenet Akşun
Uzmanlık Tezi**

İstanbul, 2005

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım değerli hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof.Dr. Murat Elevli'ye ve Şef Muavini Sayın Dr.Nilgün Selçuk'a, III.Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. A.Baki Kumbasar'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Jin.Op.Dr.Ahmet Üner'e, II.Cerrahi Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Sefa Tüzün'e, tezimi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi II.Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Prof.Dr. Hayrettin Kara'ya ve Uzm.Dr. Serhat Çıtak'a, sorunlarımızla yakından ilgilenen ve tez şefim olan Aile Hekimliği Koordinatörüm IV.Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Mustafa Yenigün'e ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen başasistan Sayın Dr.Esra Ataoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne gelene kadar gösterdikleri özveri için aileme, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Zeynep D.Çenet Akşun

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
BİPOLAR BOZUKLUK (İKİ-UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU) (İKİ-UÇLU MİZAÇ BOZUKLUĞU)	2
<i>Duygudurum Bozukluğunun Tarihçesi</i>	2
<i>Duygudurum Bozukluğunun Sınıflandırılması</i>	3
<i>Duygudurum Bozukluklarında Risk Faktörleri</i>	5
<i>Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi</i>	5
<i>Duygudurum Bozukluklarında Tedavi</i>	7
METABOLİK SENDROM	8
<i>Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi</i>	10
<i>Metabolik Sendromun Komponentleri</i>	11
<i>Metabolik Sendromda Risk Faktörleri ve Etiyoloji</i>	13
<i>Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi</i>	14
<i>Metabolik Sendromda Korunma ve Tedavi</i>	20
MATERYAL VE METOD	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	39
SONUÇ:	50
KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER

Şekil 1: Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu)'nun Komponentleri	8
Şekil 2.: İnsülin Rezistansının Sonuçları	14
Şekil 3: İnsülin rezistansının kardiyovasküler hastalık geliştirme mekanizmaları	16
Şekil 4: Arteriyel kan basıncının düzenlenmesindeki mekanizmalar	18
Şekil 5: Bipolar bozukluğu olan ve bipolar bozukluğu olmayan hastalardaki MS parametreleri ve yaşın ortalama değerleri	27
Şekil 6: İUMB varlığına göre MS dağılımı (% sıklık)	28
Şekil 7: İUMB olanlarda MS kriterlerinin sıklığı (%)	30
Şekil 8: İUMB olmayanlarda MS kriterlerinin sıklığı (%)	30
Şekil 9: İUMB varlığına göre hipertansiyon dağılımı (% sıklık)	31

TABLolar

Tablo 1: NCEP ATP III'ün Metabolik Sendrom Kriterleri	10
Tablo 2 İnsülin Resistans Sendromu	15
Tablo 3 İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları	17
Tablo 4 Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım	20
Tablo 5 Erişkinlerde hipertansiyon sınıflaması ve tedavisi (JNC VII'ye göre)	22
Tablo 6. Eşlik eden hastalığı olanlarda hipertansiyon tedavisi (JNC VII'ye göre)	22
Tablo 7 Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ortalama değerleri, standart sapmaları ve p değerleri	26
Tablo 8. İUMB olan ve İUMB olmayanlarda Metabolik Sendrom sıklığı	28
Tablo 9: İUMB olan ve İUMB olmayan hastaların Metabolik Sendrom parametrelerinin dağılımı ve p değerleri	29
Tablo 10:İUMB olanlar ve İUMB olmayanlar arasında Metabolik Sendrom kriterlerinden hipertansiyon sıklığı	31
Tablo 11: İUMB olan çalışma grubundaki hastaların verileri	32
Tablo 12: Soygeçmişinde metabolik sendrom olmasına göre İUMB hastalarında MS sıklığı	33
Tablo 13: Metabolik sendrom olan İUMB hastalarının metabolik sendromu olmayan İUMB hastalarına göre diğer parametrelerinin dağılımı	34
Tablo 14: İUMB olan hastalarda Lityum kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı	35
Tablo 15: İUMB olan hastalarda Valproik asit kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı	36
Tablo 16: İUMB olan hastalarda Haloperidol kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı	37
Tablo 17 İUMB olan hastalarda Biperidon kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı	38

KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim (Anjiotensin converting enzyme)
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon (Adrenocorticotropic hormone)
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ARB:	Anjiotensin reseptör blokleri
AACE:	Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (American Association of Clinical Endocrinology)
ATP III:	Yetişkin Tedavisi Paneli III (Adult Therapy Panel III)
AKŞ:	Açlık kan şekeri
BTA:	Başka Türlü Adlandırılmayan
BÇ:	Bel çevresi
BMI:	Vücut kitle indeksi (body mass index)
CRP:	C Reaktif Protein
CVA	Serebro Vasküler Atak(Cerebro Vascular Attack)
DSM:	Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-IV	Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DM:	Diabetes Mellitus
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FT3:	Serbest T3
FT4:	Serbest T4
FFA:	Serbest Yağ Asitleri (Free Fatty Acids)
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein(High Density Lipoprotein)
HT:	Hiper tansiyon
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HPA:	Hipotalamik-pituiter adrenal
ICD:	Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırması (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
İUMB:	İki-uçlu Mizaç Bozukluğu
JNC VII:	7. Ulusal Komite Raporu (Journal of National Committee VII)
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KKH:	Koroner Kalp Hastalığı
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MD:	Medikal Doktor
M.Ö :	Milattan Önce
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Images)
MS:	Metabolik Sendrom
NCEP ATPIII:	Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III.(National Cholesterol Education Program Adult Therapy Panel III)
NHANES:	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)
OGTT :	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAM:	Psikoaktif madde
PMD:	Psikoz-manyak-depresif
PAI-I:	Plazminojen aktivatör inhibitörü I
PPAR:	Peroksizom Proliferasyonu Aktive Edici Reseptör
SPSS:	İstatistik yazılımı (statistics software)
TA:	Tansiyon Arteriel
TG:	Trigliserid
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
TEKHARF:	Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

GİRİŞ VE AMAÇ

Ciddi psikiyatrik hastalıklar ve metabolik sendrom arası ilişki, hem psikiyatristler hem de 1. basamak pratisyen hekimleri açısından halk sağlık sorunu olarak önem kazanmaktadır¹. Psikotik bozukluğu olan ciddi psikiyatrik hastalarda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, ve tip2 diyabet gibi fiziksel bozukluklar giderek artan şekilde eşlik etmektedir. Hastalığın ilerlemesinde artmış stres, inflamatuvar yanıtlar ve genetik zedelenmeler vasıtasıyla bozuklukların kendisi mi; yoksa tedavi sekeline karşı çevresel faktörlerin mi, rol aldığı tartışma konusudur. Henüz yeni olarak araştırmacılar bu hastalıkların birlikte görülmesini metabolik sendrom bağlamı içinde değerlendirmeye başlamışlardır¹. Psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin morbidite yüksekliğine yatkınlıkları vardır. Psikiyatri hastalarında tipik olarak respiratuar hastalık, madde bağımlılığı (sigara da dahil olmak üzere), obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık daha yüksek oranlarda gözükür. Şizofrenili ve affektif (duygulanım) bozuklukları olan bireylerde diyabet ve obezite gibi kardiyovasküler hastalığın risk faktörlerinin de yüksek prevalansta görüldüğü ve genel populusyona göre 1,5-2 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm (mortalite) oranlarını artırır². Klinik çalışmalarda bazı atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendroma yol açan metabolik etkileri gösterilmiştir³. Bu sekeller bu grupta zaten artmış olan kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini daha da alevlendirir. Bu nedenle örneğin kilo artışıyla sonuçlanan psikotrop ajanların kullanımı, psikotik bir hastanın yönetiminde sadece hekimler için ilave bir komplikasyon eklemenin yanı sıra maliyet açısından da ciddi sorun oluşturur².

Metabolik sendrom ve psikolojik semptomlar üzerine çalışmalar vardır. Duygudurum bozuklukları ve metabolik sendromun obezite, hiperglisemi, diabetes mellitus gibi komponentleri arasındaki ilişkiler üzerine de birtakım bilgiler mevcuttur. Ancak, özellikle bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarda metabolik sendroma dair yapılan resmi araştırmalar sınırlıdır¹.

Bu çalışmada, araştırma sonuçlarından da yola çıkarak bipolar hastalığı olan ve atipik antipsikotik kullanımı olmayan erkek olgulardaki metabolik sendrom ve komponentlerinin sıklığını ve psikiyatrik hastalığı olmayan olgulara göre dağılım farklarını göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK (İki-uçlu Duygudurum Bozukluğu) (İki-uçlu Mizaç Bozukluğu)

Bipolar bozukluk öforik uyarılma ve depresif gerileme ile kendini belli eden tanı konulması ve sağaltımı kolay farmakolojik sağaltımla sonlanımı iyi olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır⁴. Kraepelin zamanından beri psikoz–manyak–depresif (PMD) olarak bilinen bu hastalığa daha çok Amerikan DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı) okulunun etkisi ile artık İki-uçlu (Bipolar) duygulanım bozukluğu denmektedir⁵. Bipolar bozukluklar DSM IV(Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı) sınıflamasına göre “Duygudurum Bozuklukları” içinde değerlendirilebilir⁶. Bipolar bozukluk bir çok yerde bipolar afektif (duygulanım) bozukluk olarak adlandırılmasına karşın, bu bozukluklarda önemli patoloji kişinin o anki emosyonel içeriğinin dışavurumu olan “affekt”de değil kişinin sürekli içsel durumu olan “mizaç (duygudurumu, mood)”tadır⁷.

Duygudurum Bozukluğunun Tarihçesi

Duygudurum bozuklukları yaklaşık 2500 yıldır insanlığın en yaygın hastalığı olarak anlatılmıştır⁸. Tarih öncesi çağlara ait din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren hastalar anlatılmıştır. Homeros, İlyada Destanı'nda "mani" (Yunanca öfke ve gazap anlamında) sözcüğünü kullanmıştır. M.Ö. 400'lü yıllarda uykusuzluk, yememe, keder, irritabilite, umutsuzluk halindeki görünüm için "melankoli" deyimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır⁹ ve bunu kara safraya bağlamıştır⁵. Depresyon ve/veya maniye yatkınlığın fizyolojik bir bozukluğa bağlı olduğu eski Grek literatüründe geniş kabul görmüştür. Aristo'nun “Problemata” kitabında ve Galen'in yazılarında tanımlanmıştır⁹. Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri İbn-i Sina olmuş, ve ilginç olgu örnekleri vermiştir⁵. Klinik tarihçiler bipolar bozukluk kavramının 19. yüzyılda geliştiğini öne sürerler. Bu dönemde akıl hastaları hastane yatışlarıyla tanışmıştır⁸. 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini yazmışlarsa da; hepsini psikoz manyak depresif (PMD) adı altında toparlamayı, hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını Kraepelin (1896) başarmıştır⁵. 1957'de Leonhard'ın mani ve aile öyküsünün varlığı ile ayırttığı bipolar bozukluk kavramı betimleyici yaklaşımın temelini oluşturan ICD ve DSM sistemlerinde yerini almıştır⁹. Günümüzde Avrupa'da daha çok ICD (International Statistical Classification of Diseases and

Related Health Problems: Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırılması), Amerika Birleşik Devletleri'nde ise daha çok DSM sınıflandırma dizgeleri kullanılmaktadır. Biz sınıflandırmada DSM'nin Amerikan Psikiyatri Birliğinden telif hakları alınarak sayın Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu tarafından Türkçe'ye çevrilen yeniden gözden geçirilmiş IV. baskısını (DSM IV-TR) temel aldık.

Duygudurum Bozukluğunun Sınıflandırılması

Duygudurum bozuklukları, depresif bozukluklar, bipolar bozukluklar ve etyolojilerine göre adlandırılan iki bozukluk olarak, genel tıbbi bir duruma bağlı duygudurum bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu biçiminde ayrılır. Bipolar bozukluklarda (yani bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk) manik epizotlar, mikst epizotlar ya da hipomanik epizotlar vardır (ya da daha önce geçirilmiş olduklarına ilişkin bir öykü alınır)⁶. Bipolar II , siklotimik bozukluk ve BTA bipolar bozukluklar da, bipolar I bozukluğuna göre daha nadir görülmekle beraber, yine bipolar bozukluklar içinde değerlendirilir.

Bipolar I bozukluğu, bir ya da birden fazla manik ya da mikst epizotla belirlidir; genellikle majör depresif epizodlar eşlik eder.

DSM-IV'e göre kişiye "Bipolar Mizaç Bozukluk" tanısı konulabilmesi için en az bir kez mani ya da mikst atak yaşaması gerekmektedir.

DSM-IV tanı kriterlerine göre manik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir⁶:

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabil, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana

kolaylıkla çekilebilmesi

6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma , düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma yada aptalca iş yatırımları yapma.)

C. Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede ağırdır; ya da psikotik özellikler gösterir.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır.

DSM-IV tanı kriterlerine göre mikst atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir⁶:

A. En az 1 haftalık dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Epizot, hem de bir Majör Depresif Epizot için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mikst benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır⁶.

Duygudurum Bozukluklarında Risk Faktörleri

Duygudurum bozukluklarının toplum içindeki dağılımını belirleyen risk faktörlerine baktığımızda; duygudurum bozuklukları yaşla birlikte artmaktadır⁷. İki-uçlu hastalarda cinsiyet farkı bulunmamaktadır¹⁰.

Bazı kaynaklarda, iki-uçlu bozuklukların yüksek sosyoekonomik düzeylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir¹¹.

Psikososyal etkenler açısından ise önemli ekonomik sorunlar, aile sorunları, iş hayatındaki sorunlar, beden sağlığının bozulması, sevgi nesnesinin yitimi, emeklilik, iş yitimi ve daha pek çok fiziksel ya da psikososyal olay duygulanım bozukluklarının ortaya çıkmasında veya süregelenleşmesinde rol oynarlar. Çeşitli kaynaklar, stresli yaşam olaylarının bipolar bozuklukta birinci ve ikinci ataklarda anlamlı bir değer taşıdığını, daha sonraki ataklarda ise bir anlamı olmadığını belirtmiştir⁷.

Bipolar Bozukluğun Etyolojisi

Bipolar bozukluğun etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir¹². Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

a. Genetik Etkenler:

Bipolar hastalarla yapılan aile çalışmaları, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir¹³. Bipolar I bozukluğu oranı 1. Derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır¹². Bipolar duygudurum bozukluklu ailelerle yapılan bir araştırmada kromozom 4p üzerinde dopamin reseptörü D-5 geni ile alfa-2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir¹⁴. Moleküler biyoloji çalışmalarında 5,11 ve X kromozomları ile iki-uçlu I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konamamıştır¹². X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile bipolar hastalık arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir¹⁵. Birçok veri, iki-uçlu bozukluğun 18. kromozomun bir lokusunda yerleşiyor gibi görünmesi olasılığını düşündürmektedir⁷. Kimi kromozomlardaki (son yıllarda özellikle 18. kromozom) gen konumları (lokus) üzerindeki çalışmaların umut verici olduğu ve önümüzdeki birkaç yıl içinde bipolar bozukluğun genetiğinin çözüleceği bildirilmektedir⁵.

Araştırmalar bipolar bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır.

b. Nörotransmitter Çalışmaları:

Son zamanlarda duygulanım bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır.

Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir¹⁶. Sağaltım ve korumada Lityum nörotransmitter salınımını azaltır ve geri alınımını (reuptake) artırır.

Serotonerjik Sistem : Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır¹⁶. Serotoninin uyku- uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin , adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında etkin yer alır⁵.

Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır¹⁷. Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir¹². Asetilkolinin sinaptik salınımın depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir¹⁷. GABA gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopresin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülür¹².

c. İyon Sistemleri

Sodyum: Manik epizod sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir¹⁷.

Kalsiyum: Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir¹⁷.

d. Nöroendokrin Düzenleme

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve bir çok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğunun nedeni açısından teorik olarak nöroendokrin aksın kısmi bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin troid aksı, adrenal aks), düzensizliklerin temel beyin bozukluğunu yansıtır olması daha sıklıkla düşünülmektedir¹². Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöro endokrin akslar adrenal, tiroid, ve büyüme hormonu akslarıdır¹². Büyüme hormonu yanıtının azalması, LH salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar depresyonda izlenmektedir. Bipolar olgularda TRH'a TSH cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'a TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroidide duygulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden ACTH

salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'a karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir⁵.

e. İmmünolojik Etkenlerin Rolü

İmmun sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; Interlökin-1, Interlökin-6, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon alfa, beta , gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler.

Yüksek Interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. Bipolar bozuklukta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir¹⁷.

Duygudurum Bozukluklarında Tedavi

Bugün için bipolar bozuklukların kesin bir tedavisi yoktur, ancak uygulanan tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Tedavide amaçlanan, epizodların sıklığını, şiddetini , ve psikososyal sonuçlarını azaltmak ve epizodlar arasındaki psikososyal işlevselliği artırmaktır. Günümüzde kullanılan durum dengeleyici ilaçların başlıcaları lityum, karbamazepin, ve valproik asitdir¹⁸.Daha önce koruyucu ilaç alıyor olsun olmasın İki-uçlu duygudurum bozukluğu olan bir hasta akut mani nöbetinde getirilmişse ve hasta ağızdan ilaç almayı kabul ediyorsa, lityum, karbamazepin, ya da valproik asit koruyucu olduğu kadar, sağaltım için de etkili ilaçlardır, ve yeğlenmelidir⁵.Son yıllarda lamotrijin, gabapentin, ve topiramet¹⁸ gibi yeni antiepileptiklerin de duygudurum düzenleyicileri arasına girdiği görülmektedir⁵.

Akut maninin tedavisinde nöroleptiklerin de yeri vardır. Lityumla, nöroleptikleri (özellikle klorpromazin =largactil) karşılaştıran çalışmalarda nöroleptiklerin etkilerinin daha çabuk başladığı, bu yüzden ileri derecede ajite ya da psikotik hastalarda en azından başlangıçta nöroleptiklerin yararlı olabileceği bulunmuştur. Maninin yardımcı tedavisinde nöroleptiklere bir seçenek olarak benzodiazepinler de kullanılabilir¹⁸. Klonozepam(rivotril) ya da lörozepam (ativan) eklenmesi daha hızlı ve etkili bir yatışma sağlanmasında yardımcı olur⁵.

Tipik antipsikotiklerden risperidon, olanzapin, ve ketiapin; eski antipsikotiklere göre yan etkileri daha az olup taşkınlık nöbetinin sağaltımında etkili fakat pahalı ilaçlardır¹⁸.

Diğer Farmokolojik Tedavi yaklaşımları: Kalsiyum kanal blokerleri, tiroid hormonları, psikostimulanlar, ışık tedavisi ve uyku manipulasyonu gibi tedavi seçeneklerinden de söz edilir¹⁸.

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MS) bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. Ciddi psikiyatrik hastalıkları olanlarda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü iddia edilen Metabolik Sendrom¹ bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur¹⁹. İnsülin rezistans sendromu olarak da bilinen bu tablonun başlıca elemanları insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyleri, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, ve abdominal obezitedir¹²². Son yıllarda insülin rezistansı ile alakalı birkaç kardiyovasküler risk faktörü de insülin rezistans sendromuna dahil edilmiştir. Bunlar vasküler inflamasyon bozuklukları ve hipofibrinolizdir¹²⁵.



Şekil 1. Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu)nun Komponentleri

MS, Sendrom X ve İnsülin direnci sendromu terimlerinin hepsi; obezite, hipertansiyon (HT), dislipidemi, hiperürisemi ve glikoz hemostaz bozukluklarını (örneğin insülin direnci, glikoz intoleransı veya DM:diabetes mellitus tip2) hatırlatan bir grup metabolik ve kardiyovasküler anormalliği tanımlayacak şekilde adlandırılmıştır^{20,21}. Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glikoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeni ile bir salgın haline gelerek ateroskleroze bağlı KVH (Kardiyovasküler Hastalık) ların sıklığında artışa yol açmaktadır. MS un gelişiminde genetik faktörler, sedanter yaşam tarzı, düzensiz diyet, sigara içimi ve ilerleyici kilo alımı gibi faktörler katkıda bulunmaktadır¹⁹.

Metabolik Sendrom adı üzerinde fikir birliğine varılana dek geçen süre içinde bu tabloya bir çok isim yakıştırılmıştır¹⁹.

Metabolik Sendromun Tanımı

Metabolik sendrom (MS), yakın tarihlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir rahatsızlıktır^{22,23,24,25}.

1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk tanımladı²⁶.

1988'de, Gerald Reavan, MD, arkadaşları ve diğer araştırmacılar günümüzde "metabolik sendrom" ya da "sendrom X" olarak adlandırılan bozukluğun özelliklerini ayrıntılı olarak tanımladılar. Kardiyolojik Sendrom X; tipik anjinal ağrıları olan kişide yapılan koroner anjiyografide normal koroner damarların görülmesidir. Metabolik Sendrom X'li hastaların bir bölümünde Kardiyolojik sendrom X'e rastlandığı bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. İlk olarak 1988'de Dr. Gerald Reaven tarafından karakteristik özellikleri tanımlanan Sendrom X hakkında bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmıştır; ve metabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Bu yazarlar, jeneralize insülin direnci bozukluğu düşüncesini ilk kez ileri sürenlerdir^{27,28}.

Bu bozukluğun KVH riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda^{29,30}, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. WHO 1998 yılında metabolik sendromu; diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (> 160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı.

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı²⁰. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirildi²¹.

Tablo 1. NCEP ATP III'ün Metabolik Sendrom Kriterleri

Risk Faktörü	Tanımlanan Değerler
Hipertansiyon	İlaçla kan basıncı tedavisi Ya da KB \geq 130/85
Trigliserid yüksekliği	Plazma trigliseridler \geq 150 mg/dL
HDL düşüklüğü	HDL kolesterol erkeklerde $<$ 40 mg/dL ve kadınlarda $<$ 50 mg/dL
Abdominal Obezite	Bel çevresi erkeklerde $>$ 102 cm ve kadınlarda $>$ 88 cm
AKŞ yüksekliği	Açlık kan şekeri \geq 110 mg/dL

AKŞ ;Açlık Kan Şekeri, KB; kan basıncı, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, NCEP ATP III; Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavisi Paneli III.

NCEP ATPIII kılavuzuna göre bel çevresi yüksekliği, kan basıncı yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği, serum trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü parametrelerinden üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterli olsa da ATP III, bu kriterlerden ayrı olarak metabolik sendrom bileşenlerini de tanımlamıştır. Bu bileşenler arasında kriterlere yansımamış olan, ama her yeni çalışmayla artan bir ilgiyle karşılanan iki konu daha vardır: Bunlar; proinflamatuvar durum ve protrombotik durumdur.

"National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, metabolik sendrom tanımı DSÖ kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile, ATP III raporuna göre yapılanlar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır³¹.

(NCEP ATP-III) kılavuzunda hekimlerin klinik pratiklerinde kolaylıkla kullanılabileceği ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür, bugün için NCEP ATP-III kılavuzu daha yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır²².

Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik Sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Metabolik Sendrom 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir¹⁹. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi veri tabanı NHANES-III'de yer alan yakın tarihli bir raporda, ATP-III kılavuzlarını kullanarak sendromun ABD'deki yetişkinler arasındaki yaşa göre ayarlanmış prevalansı %23.7 olarak öngörülmüştür³². Ülkemizde Onat ve arkadaşları tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp

Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması “ (TEKHARF) çalışmasının 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37 sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir^{33,34,35}.

Metabolik Sendromun Komponentleri

a.Abdominal Obezite

Epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda yağ depolanma biçiminin iki türlü olduğu belirtilmiştir. Yağ kalçalarda veya batının içinde bulunabilir. Yağ kalçada lokalize ise kadın tipi şişmanlık, (Jinekoid, armut, elma tipi şişmanlık), batında lokalize ise erkek tip şişmanlık (android, santral tip şişmanlık) ifadesi kullanılır. Kalça yağı metabolik olarak oldukça inaktif olup, kadınlarda gebelik sırasında fetusun ihtiyaçları için kullanılır. Batın içi yağ metabolik olarak çok aktiftir. Obezite hem iç organlarda hem de subkutan dokuda yağların artmasına bağlıdır. Özellikle kilo alımının tehlikeli olanı iç organlarda olan veya diğer bir ismiyle abdominal obezitedir^{36,37}. Santral (android) tipte şişmanlarda ateroskleroz daha fazla görülür. Her santral kilo alma eğilimi olan bireyler metabolik sendromlu olabilirler³⁸. İç organlardaki yağ miktarı bilgisayarlı tomografi tarama yöntemi ve manyetik rezonans (MRIs-magnetic resonance images) yöntemiyle ölçülebilmesine karşılık, abdominal obezite klinik olarak ölçüm şeridi veya basit gözlem yoluyla ölçülüp değerlendirilmektedir. Abdominal obezite kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve erkeklerde ise 102 cm olması halinde düşünülmektedir. Bu değerler adolesanlar ve Asyalılarda biraz daha düşük olabilmektedir³⁹. Bel çevresini ölçmek için iliak tepenin ilk sınırlarının düzeylerinde abdomen ölçülür. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapılır; ve şeritle ölçümde hasta belirgin bir sıkıştırma olmadan rahat nefes alabilmelidir.

b.Dislipidemi

İnsülin direncinden dolayı oluşan dislipidemi plazma trigliserid (TG>150 mg/dl) düzeylerinin yükselmesi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) düzeylerinin düşmesi (erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda < 50mg/dl) ile karakterizedir⁴⁰. Mevcut NCEP/ATP III kılavuzları, trigliseridleri ≥ 200 mg/dL olan hastalarda “non-HDL kolesterol” (total kolesterol eksi HDL) kullanımını önermektedir. Hedef ≤ 130 mg/dL’dir. Dislipideminin sonucu oldukça aterojeniktir^{41,42}. Bu durum yol açtığı sorunlar nedeniyle önemlidir. Yüksek trigliserid düzeyi koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar. Ateroskleroz önlenmesi ve tedavisi konusunda sağlanan son derece umut verici gelişmelere rağmen koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı kliniklerine yol açarak, halen tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir⁴³.

c.Hipertansiyon

Hipertansiyon, metabolik sendromlu hastaların 1/3'ünde görülür. NCEP ATPIII e göre sistolik tansiyon arteriyal 130 mm Hg veya üzerinde olması ve diastolik tansiyonun 85 mm HG üzerinde olması metabolik sendrom açısından risk olarak kabul edilir. HT lu hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinimi bulunduğu saptanmıştır. Uygun farmakolojik ilaçlarla kan basıncının düşürülmesi insülin direncini geriletirken⁴⁴ insülin direncinin tedavi edilmesi de kan basıncının düşmesine yardımcı olabilir ve bazı insülin duyarlaştırıcılarının (glitazon pioglitazon, rosiglitazon gibi) kan basıncını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır^{45,46}. Hipertansiyonun standart tedavisiyle ACE inhibitörleri, diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ile kan basıncının 130-135/80'den daha düşük kan basıncı değerlerine ulaşılması gerektiği gösterilmiştir⁴⁷. İnsülin direnci direkt olarak hipertansiyon gelişimine ve diğer anormal vasküler davranışa bağlıdır⁴⁸, ve endotelial hücre fonksiyonunu ile vasküler sinyalleşmesini (nitrik oksit gibi mediatörler ile) direkt olarak etkiler. İlave olarak artmış insülin düzeyleri sempatik sinir sistemi aktivitesini ve sodyum tutulumunu artırabilir⁴⁹.

d.Glikoz hemostaz bozuklukları (İnsülin direnci, glikoz intoleransı, veya DM)

İnsülin direnci metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır. MS da özellikle diyabet mevcutsa koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir⁵⁰. Haffner ve arkadaşları, 1985 yılında diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için "Çalar Saat Hipotezi" ni ortaya atmışlardır. Buna göre saat mikrovasküler komplikasyonlar (göz, böbrek, ve sinir sistem tutulumu) için hiperglisemi ortaya çıktıktan sonra, makrovasküler komplikasyonlar için ise hiperglisemi tanısı konulmadan önce çalışmaya başlamaktadır⁵¹. Metabolik Sendrom tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve tip2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan çok fazla bireyde de insülin direnci gözlenmektedir. Abdominal obezitesi olan kişilerde, insülin tayini ile beraber yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) kontroller ile karşılaştırıldığında glisemi düzeyleri aynı olmasına rağmen, yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için nonobez kişiye nazaran daha fazla insülinemiye gereksinim vardır. Framingham Cohort çalışmasına göre; bir popülasyonda koroner kalp hastalığı için metabolik risk faktörlerinden olan hiperinsülineminin neden olduğu kardiyovasküler riskdeki artış, kan şekerinin nondiyabetik oranlarda (90-125) mg/dl seyrettiği kişilerde de saptanmıştır⁵². Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinin düşürülmesinin diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) riskini azalttığı açık olarak gösterilmiştir. ADA'da sunulan çeşitli çalışmalarda HbA1c düzeyleri ve KVH riski arasında bir ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür.

Metabolik Sendromda Risk Faktörleri ve Etyoloji

Metabolik sendrom prevalansı yaşla artar. 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin % 40'ında görülmektedir. Bir çalışmada; okul çağındaki her sekiz çocuktan birinde, metabolik sendrom komponentlerinin 3 yada daha fazlasının görüldüğü belirtilmiştir.

Metabolik sendrom siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha sıktır.

Vücut kitle indeksi (BMI) %25 ten fazla olduğunda metabolik sendrom riski artar. Abdominal obezitenin artması da metabolik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır.

Tip II diyabet veya gestasyonel diyabet açısından aile hikayesinin bulunması; metabolik sendrom gelişme riskini artırır.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu; metabolik sendrom gelişme riskini artırır⁵³.

Ayrıca hiperfaji, diyetle artmış yağ içeriği, sigara kullanımı fiziksel aktivite azlığı, kanın pıhtılaşma anormallikleri, seks hormonu anormallikleri, değişmiş hipofizoadrenal işlev, ve stresle başa çıkma zorlukları da metabolik sendromla bağlantılı faktörlerdendir⁵⁴.

Genetik belirleyiciler

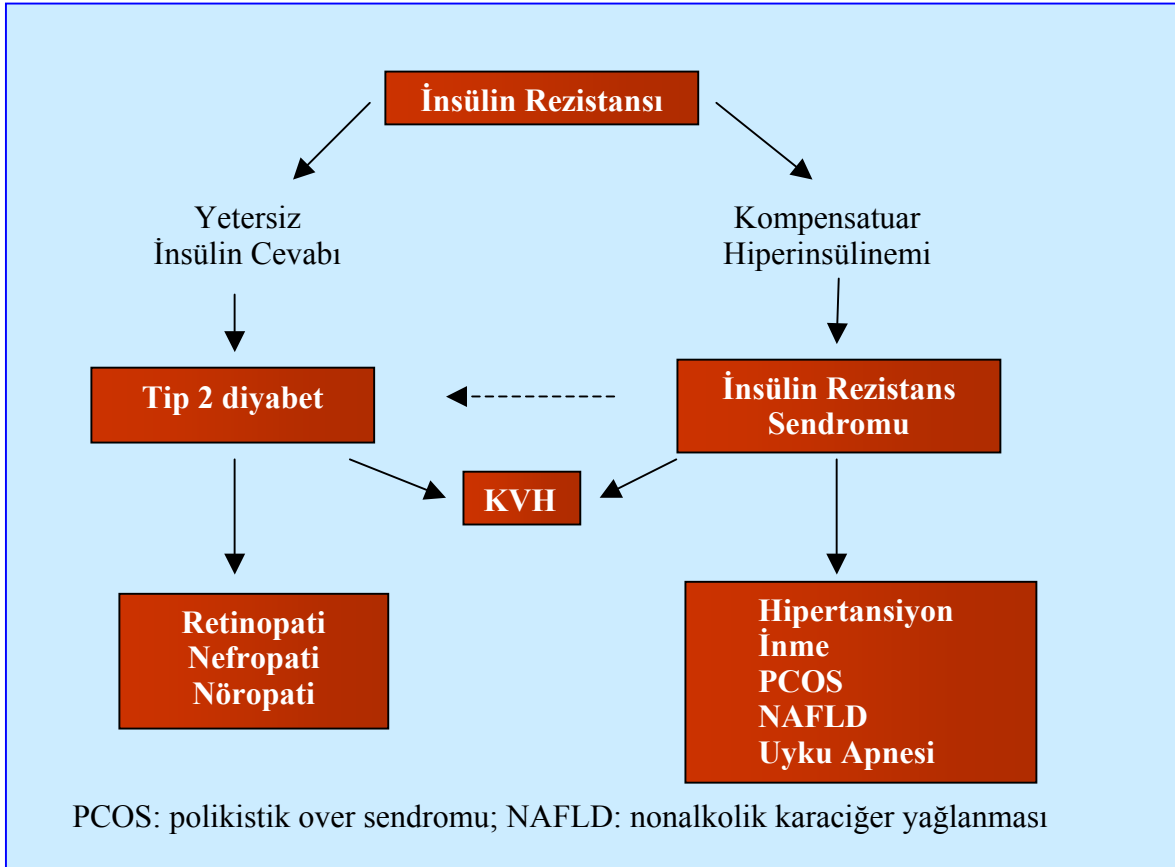
Bu konuda yapılan bir çok çalışma devam etmektedir. İnsülin rezistansında efektif tedavi stratejileri geliştirmek için genetik ve çevresel faktörlerin çok iyi bilinmesi gerekir. İnsanda insülin sentezi beta hücresi nükleusu içindeki 11 no'lu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan insülin geni tarafından yönetilir¹²³. Pro 12 Ala geninin Çek yetişkinlerde insülin duyarlılığını artırdığı saptanmıştır. İngiltere'de insülin direnci ve RAGE geni arasında ilişki saptanmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada pediatrik bir obezite merkezinden gelen 130 İtalyan çocukta saptanan "adiponektin" geni ile birlikte yüksek açlık kan şekeri (AKŞ), yüksek vücut kitle indeksi (BMI = body mass index) ve düşük HDL düzeyleri saptanmıştır. Adiponektin geninin İtalyan halkında obezite nedeni olan gen olabileceğini açıklamışlardır. Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Steinle ve arkadaşları tarafından yapılan ve yeni yayınlanan bir çalışmada⁵⁵ Amerikadaki bir topluluk olan Amishlerde Ghrelin genindeki varyantların, metabolik sendrom ile bağlantısı açıklandı. Matur ghrelinin, yemeği uyardığı ve insülin sinyal regülasyonu ile glikoz hemostazında yer aldığı gösterildi. Bunun geni olan GHRL, Amish ailesi diyabet çalışmalarındaki deneklerin yemek davranışı, vücut yağ oranı, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile bağlantısının gösterildiği üçüncü kromozom

üzerinde bir alandadır. Çalışmada GHRL deki mutasyonların metabolik sendrom için risk oluşturabileceği sonucuna varıldı.

Metabolik sendromdaki multisistem anormallikler arası patofizyolojik ilişki pek çok bilimsel ilginin odağı olmuştur.

Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi

Metabolik sendromda gözlenen biyokimyasal değişiklikler; inflamatuvar mediatörler ve prokoagülan (pıhtılaşma) faktörlerindeki değişmelerin yanı sıra, glikoz toleransı ve lipo protein düzeylerindeki değişiklikleri içerir⁵⁷. Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, obezite) hepsinin de temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte - koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortaliteyle seyreden tablolara neden olmaktadır¹⁹. Metabolik sendromdaki, diğer adıyla insülin rezistansı sendromundaki, insülin direncine bağlı metabolik anormallikler ve insülin direncinin klinik yansımaları tablo 2’de görülmektedir. Yine Şekil 2’de insülin rezistansının sonuçları görülmektedir.

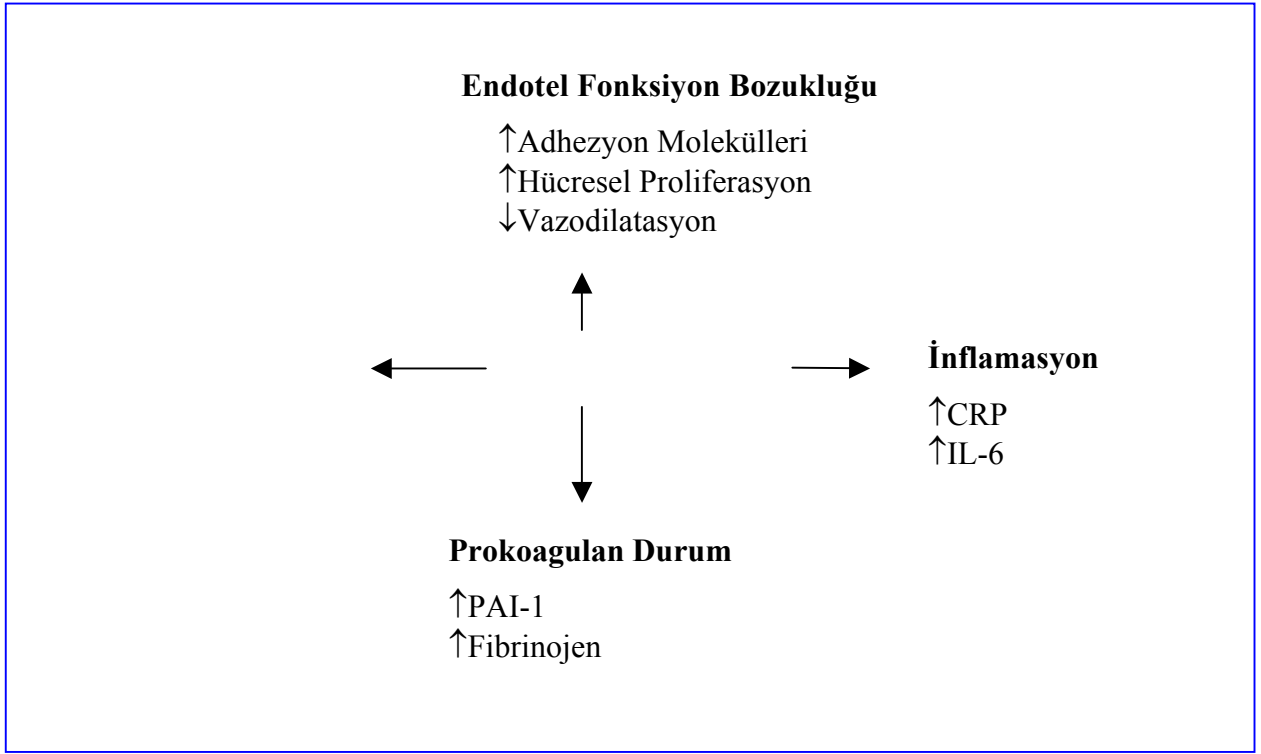


Şekil 2. İnsülin Rezistansının Sonuçları⁵⁶

Tablo 2. Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu)⁵⁶

İnsülin Rezistansı/hiperinsülinemi ile ilgili metabolik anormallikler
Glükoz intoleransı dereceleri Bozulmuş açlık glikozu Bozulmuş glikoz toleransı
Dislipidemi ↑Trigliseridler ↓ HDL-Kolesterol ↓ LDL- partikül çapı (küçük, yoğun LDL-partikülleri) ↑ Postprandiyal TG den zengin proteinlerin birikimi
Endotel disfonksiyonu ↑ Mononükleer hücre adezyonu ↑ Selüler adezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonu ↑ Asimetrik dimetilargininin plazma konsantrasyonu ↓ Endotele bağlı vazodilatasyon
Prokoagulan Faktörler ↑ Plazminojen aktivatör inhibitör – 1 ↑ Fibrinojen
Hemodinamik Değişiklikler ↑ Sempatik sinir sistemi aktivitesi ↑ Renal sodyum retansiyonu
İnflamasyon belirleyicileri(marker) ↑ C-reaktif protein, WBC,vb.
Anormal ürik asit metabolizması ↑ Plazma ürik asit konsantrasyonu ↓ Renal ürik asit klirensi
Artmış testosteron sekresyonu (over) Uykuda solunum bozukluğu
İnsülin Rezistansının Klinik Manifestasyonları
Tip 2 diyabet Esansiyel hipertansiyon Kardiyovasküler hastalık Polikistik over sendromu Nonalkolik karaciğer hastalığı Kanserin belirli formları Uyku apnesi

Glükoz intoleransı, dislipidemi, ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin, metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) görülme riskinin artmasına kümülatif etkileri vardır⁵⁷. Hiperinsülineminin (insülin direnci yerine geçen ve MS için bir belirleyici olarak) klasik risk faktörlerinden (glükoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon) bağımsız olarak tek başına KVH görünmesini 2-3 kat artırdığı saptanmıştır^{57,58}. İnsülin rezistansının KVH geliştirme mekanizmaları Şekil 3’de görülmektedir.



Şekil 3. İnsülin rezistansının kardiyovasküler hastalık geliştirme mekanizmaları⁸⁵

Bu sendromun proaterojenik ifadesine katkıda bulunacak komponentleri artmış PAI-I (Plazminojen aktivatör inhübitörü, Anjiotensin II, Interlökin 6 (IL-6), TNF-alfa (tümörnekrozfaktör-alfa) ve diğerleridir^{59,60}. Metabolik sendromlu bireylerdeki bu değişikliklerin kardiyovasküler riskle olan yakın ilişkisi henüz kesin değildir.

Bozulmuş insülin cevabının (örneğin insülin direnci) MS un asıl merkezinde olduğu farzedilir ve diğer anormallikler bundan kaynaklanır^{32,61}. Glikoz intoleransına esas katkıda bulunan şey insülin direncidir; ve MS da görünen lipoprotein anormalliklerinin, en azından kısmen, insülinin adipositlerdeki (yağ dokusundaki) lipolizi inhibe edici etkisine bağlı olduğu tahmin edilir^{62,63}. İnsülin direnciyle birlikte, kontrol edilemeyen lipoliz; TG sentezi için KC e serbest yağasit gönderilmesindeki (sevkıyatındaki) artışa; ve VLDL parçacıklarının içinde paketlemeye neden olur. Yüksek VLDL düzeyleri kolesterol ester transfer protein aracılığıyla, bu lipoproteinler arası resiprokal (karşılıklı) değiş tokuş sonucu HDL seviyesinin düşmesine katkıda bulunur⁶²

Daha önce; kan basıncının yaş cinsiyet ve obeziteden bağımsız şekilde insülin direnciyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir^{64,65}. İnsülinin endotele bağlı vazodilatasyonu stimule ettiği ispatlanmıştır. İnsülin dirençli bireylerde bunun baskılanması MS lu hastalardaki kan basınç yüksekliğini makul şekilde açıklar⁶⁶. İlave olarak artmış insülin düzeyleri, sempatik sinir sistemi aktivitesini ve sodyum tutulumunu artırabilir. Tablo 3’de insülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları görülmektedir

Tablo 3. İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları¹²³

1. Böbrekten sodyum ve su geri emiliminde artma
2. Diyetle tuz alımına kan basıncı duyarlılığında artma
3. AII'ye karşı pressör ve aldosteron yanıtlarında güçlenme
4. Transmembran elektrolit taşınmasında değişiklikler
5. Hücre içi sodyumunda artma
6. Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinde azalma
7. Na⁺/H⁺ pompası aktivitesinde artma
8. Hücre içi Ca²⁺ birikiminde artma
9. Başta damar düz kasları gelmek üzere, büyüme faktörlerinin uyarılması
10. Sempatik sinir etkinliğinin uyarılması
11. Vazodilatatör prostaglandinlerin üretiminde azalma
12. Vazodilatasyonun bozulması
13. Endotelin salgısında artma

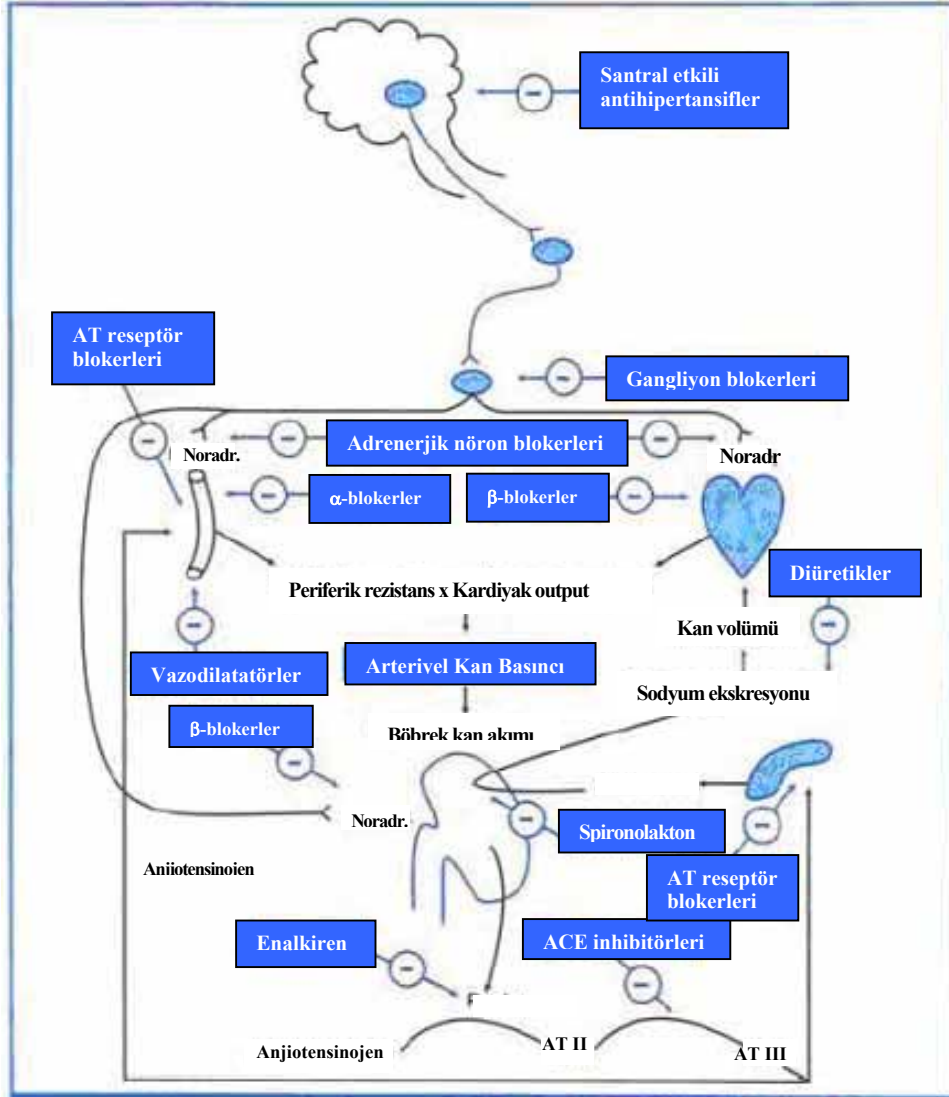
İnsülin düz kas proliferasyonunu stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Bu nedenle hiperinsülinemi vasküler düz kas hipertrofisine ve sonuçta hipertansiyona yol açabilir¹²³.

Aşırı insülin, insülinin etkilerine karşı direnç bulunmayan bazı dokularda suprafizyolojik cevaplara neden olarak, hiperinsülineminin istenmeyen etkilerini ortaya çıkarır. Örneğin, böbrek dokusu normal cevap veriyor ise, salgılanan aşırı insülin, tubuluslardan aşırı miktarlarda sodyum tutulmasına neden olarak hipertansiyona katkıda bulunur. Ayrıca periferik vasküler direnç ve sempatik sinir sisteminin aktivitesi artar. Bunlar da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir¹²³.

Diğer yandan insülin çok güçlü bir büyüme faktörleri uyarandır. İnsülin direnci nedeni ile artmış kan insülin seviyesinin devamı sodyum ve su tutulumu, renin azalışı ve periferik

vasküler direncin artışına yol açar. Bu artma bir yönden Renin-Angiotensin Sistemi (RAS) aktivitesinin artmasına, dolayısı ile renal tübüler Na⁺ reabsorbsiyonunun tekrar tekrar artmasına neden olur, volüm artar, devam eden olaylar sonrasında periferik vasküler direnç artar. Diğer yönden kalp hızı, kalp kontraktilitesi ve venöz komplians azalması sonucu venöz kan dönüşü artarak birlikte arter kan basıncının yükselmesine neden olur¹²³.

Şekilde arteriyel kan basıncı düzenlenmesindeki mekanizmalar görülmektedir.



Şekil 4. Arteriyel kan basıncının düzenlenmesindeki mekanizmalar¹²⁴

İnsülin direncinin MS'a yol açtığına bir kanıtı da; insülin uyarıcılarla (sensitizers) örneğin thiazolidinedionlarla farmakolojik tedavi sonucu, hem glikoz ve lipid üzerinde; hem de kan basıncı, inflamasyon ve preaterojenik düzenin bozulması üzerinde faydalı etkilerin görülmesidir^{67,68}.

Birçokları, visceral obezitenin insülin direncinin birincil nedeni olduğunu ve bununda metabolik sendroma yol açan fizyopatolojik değişimin asıl nedeni olduğunu söylerler^{69,70}. Visceral yağ depolarından serbest bırakılan ve insülin sensitivisindeki etkilere aracılık eden adiposit (yağ dokusu) kökenli humoral faktörler: FFA(serbest yağ asitleri), TNFalfa, IL-6, resistin ve diğerlerini içerir^{60,69}. Belki de en büyük takviye hem kas hem de karaciğerde insülin direncini indüklediği (artırdığı) gösterilen serbest yağ asitleri için devam eder⁶⁹. Adiponektin büyük merak oluşturan bir diğer "adipokin"dir. Bu polipeptid hormonun düzeyleri adipositlerin artmasıyla azalır ve adiponektinin yerine konmasının insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir⁷¹. İnsülin direncinde "leptin"in rolü net değildir. Bazı çalışmalar leptinin insülin hareketini bozduğunu iddia etmesine karşın, leptin tedavisi lipodistrofisi olan hastalardaki insülin duyarlılığını dramatik şekilde düzeltir^{68,72}.

İnsülin direnci aynı zamanda zayıf bireylerde ortaya çıkabilir; bunun sebebi kalıtım ile geçen insulinreseptor ve postreseptor defektlerine bağlı olabilir. Buna rağmen, insülin direnci olan bir çok vakadaki visceral obezite ve MS un ilişkisi daha çok kabul edilmiş gibi görünüyor. Glukokortikoidlerin MS patogeneziindeki muhtemel rolü diğer bir aktif çalışma alanıdır ki kortizol fazlalığı insülin direnci oluşturabilir. Tipik MS kümesi Cushing sendromu klinik göstergelerinden ayırt edilebilir. Bununla birlikte "Subklinik Cushing Sendromu" nun da visceral obezite ve insülin direnç sendromuna nisbeten sık bir neden olabileceği düşünülmüştür⁷³. Bu vakaların bir kısmı fonksiyonel adrenal adenomlara bağlı olabilir⁷⁴; fakat bazı yerlerde sıklıkla hiperkortizolemi nedeninin kısmen fiziksel stres veya psikiyatrik strese bağlı olabileceği söylenmiştir^{73,75}.

Bu mekanizma özellikle dikkat çekicidir; çünkü ciddi psikiyatrik hastalığı olanlarda MS ve tip2 diyabet prevalansının daha yüksek olmasına açıklama getirir. Bu mekanizma aşağıda tartışıldığı gibi Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks fazla aktivitesi ve santral obezite (yağlanma) için aydınlatıcı bir delildir.

Obezite, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendrom arasındaki ortak fizyopatolojik ilişki belki de hiperkortizolemidir. Hiperkortizolemi hem diyabetlilerde^{76,77} hem de unipolar ve bipolar^{78,79} hastalar da görülür. Hiperkortizolemi major depresyonlu hastalarda görülen visceral obeziteye yol açar^{80,81}. Visceral obezite insülin rezistansı ve diyabetle ilişkilidir⁸². Bir hipotez, çevresel stresi, metabolik sendroma yol açan fizyolojik olayları başlatan hipotalamik aşırı aktivite ve kortizol salınımıyla ilişkilendirir^{73,83}. Bir diğer ortak nokta serotonin olabilir. Serotonin öncüsü olan L-triptofan yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluştururken¹⁶, yine serotoninin hücre içi alanda insülin direncine yol açtığı bilinir¹²³.

Metabolik sendromda korunma ve tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde miyokard enfarktüsü, tip II diyabet, ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemek amaçlanır. Metabolik sendromun her bir bağımsız faktörü kardiyovasküler hastalık riskini artıracığından çok yönlü bir yaklaşım gerekir. Bunları yaşam tarzı değişiklikleri ve hastalıkların özgül tedavileri olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür.

Tablo 4. Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım¹⁹

<p><u>Yaşam tarzı değişiklikleri</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi• Egzersiz• Kilo kaybının sağlanması <p>Diyet – Egzersiz – Farmakolojik - Cerrahi</p> <p><u>Hastalıkların özgül tedavileri</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Diyabet• Dislipidemi• Hiperkoagulabilite
--

I-Yaşam Tarzı Değişiklikleri:

Metabolik sendromlu kişilerde ortaya çıkabilecek ciddi hastalıkların gelişimini önlemek ve yine metabolik sendromun önlenmesi için kişisel bakım ve korunma çok önemlidir.

Diyet: Yüksek karbonhidrat içeren diyet engellenmeli, günlük total kalorinin %60 dan azını karbonhidratlar oluşturmalıdır. Beslenme rejiminde doymuş yağ asitleri total kalorinin %7 sinden azını içermeli, günlük kolesterol tüketimi 200 mg düzeyini aşmamalıdır. Liften zengin gıdalar (günde 25 g veya daha fazla) tercih edilmelidir¹⁹. Lifli besinlerden olan; tahıl, fasulye, meyve, sebzelerle beslenen kişilerde insülin seviyesi düşürülebilir. Bol, bol sebze meyve yenmeli, kırmızı et yerine balık veya beyaz et tercih edilmeli, çok pişirilmiş yiyecekler yenmemelidir.

Egzersiz: Haftanın birkaç günü en az 30 dk boyunca aktif hareket yapmalı; veya yürüyüş yapılmalıdır. Aerobik egzersizler ile vücut kitle indeksi %4 , bel çevresi %14, total kolesterol %14, LDL %11 azalır ve HDL düzeyleri %12 artmaktadır¹⁹.

Düzenli kontrollerle kan basıncı ve kolesterol düzeylerine bakılmalıdır.

Kilo verilmelidir, vücut ağırlığının %5-10'unu vermek, insülin direncini, trigliserid, kan şekeri ve tansiyon düzeylerini düşürür.

Sigara içmek insülin direncini artırır bu nedenle sigara bırakılmalıdır.

II-Farmakolojik tedavi:

Lipid bozukluklarının tedavisi için statinler, ezetimib, nikotikasit ve fenofibratlar kullanılır;

Statin tedavisi: Genel olarak statin tedavisi metabolik sendromu bulunan ya da bulunmayan hastalarda koroner mortalite, koroner olaylar ve revaskülerizasyonlardaki risk azalmasında etkili bulunmuştur. Statinlerin temel mekanizması LDL düzeyini düşürmeye yöneliktir.

Glisemi ve DM Tedavisi: HbA1c düzeylerinin düşürülmesinin tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati ve nefropati) ve nöropati riskini azalttığı açık olarak gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra farmakolojik tedavide özellikle metformin insülin direncini ve insülin düzeyini azaltmakta, lipid profili üzerine olumlu etki yapmaktadır. PPAR (Peroksizom Prolifreasyonu Aktive Edici Reseptör) gama agonisti olan tiazolidinediyon grubu ilaçlar insülin direncini azaltarak glisemiye kontrol altına almaktadırlar.

Hipertansiyon kontrolü ve tedavisi: ABD'de yayınlanan 7. Ulusal Komite (JNC VII) raporuna göre MS lu hastalarda hipertansiyon tedavisinde, yaşam tarzı değişikliklerine yönelik yaklaşım ve obezite ile mücadele mutlaka uygulanmalıdır⁸⁴. İstenilen kan basıncı düzeyleri elde edilemez ise hastaya uygun antihipertansif ilaç tedavisi seçilmelidir. Hastanın kan basıncını normal düzeyde tutacak başta ACE (Anjiyotensin converting enzim) inhibitörleri, olmak üzere, ARB (Anjiyotensin reseptör blokeri), beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri ve tiazid grubu diüretikler uygun şartlara göre kullanılmalıdır. JNC VII' ye göre hipertansiyon sınıflama ve tedavisi Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Erişkinlerde hipertansiyon sınıflaması ve tedavisi (JNC VII'ye göre)¹²⁴

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)	Sağlıklı Yaşam önerileri	Başlangıç tedavisi
Normal	<120	ve <80	Gerekli	İlaç tedavisi endike değil
Prehipertansiyon	120-159	veya 80-90	Mutlaka gerekli	İlaç tedavisi endike değil
Hipertansiyon				
Evre 1	140-159	veya 90-99	Mutlaka gerekli	En başta tiazit grubu diüretikler kullanılır. ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, β-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir.
Evre 2	≥160	veya ≥100	Mutlaka gerekli	İkili kombinasyon tedavisi önerilir. Genellikle tiazit grubu diüretikler yukarıdaki ilaçlardan biri ile birlikte kullanılır.
Birinci seçenek ilaçlar ABCD: ACE inhibitörleri, beta-blokerler, Ca ²⁺ kanal blokerleri, diüretikler				

Tablo 6'da ise eşlik eden hastalığı olanlarda JNC VII' ye göre hipertansiyon tedavisi görülmektedir.

Tablo 6. Eşlik eden hastalığı olanlarda hipertansiyon tedavisi (JNC VII'ye göre)¹²⁴

Eşlik eden hastalık	Diüretik	β-bloker	ACE inhibitörü	AT reseptör blokeri	Ca ²⁺ kanal blokeri	Aldosteron antagonisti
Anjina pectoris	+	+	+		+	
Diyabet*	+	+	+	+	+	
Konjestif kalp yetmezliği	+	+	+	+		+
Miyokard infarktüsü sonrası		+	+			+
Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı	+	+	+		+	
Geçirilmiş serebrovasküler olay	+		+			
Kronik böbrek hastalığı*			+	+		
*Diyabetli veya kronik böbrek hastalığı olanlarda kan basıncı <130/80 mm Hg tutulmalıdır.						

Obezite tedavisi: Orlistat ve Sibutramine; son zamanlarda obez ya da aşırı kilolu hastalarda yaygın olarak kullanılan düşük kalorili diyetle birlikte alınması önerilen, kilo kaybını sağlayan, en sık kullanılan ilaçlardır.

Hiperkoagulabilite tedavisi: Protrombotik durumun önlenmesi için fibrinojeni ve PAI-1'i hedef alan bir tedavi seçeneği henüz yoksa da, antiplatelet tedavi olarak aspirin oldukça etkili görülmektedir. Aspirin, koroner olayların birincil ve ikincil korunmasında etkilidir; ve metabolik sendromda birincil korumada ümit vaat eden bir ajandır. Metabolik sendromun proinflamatuvar bileşeni ile savaş konusuna ilgi artmaktadır. Bazı lipid düşürücü ajanların C-reaktif protein düzeyini azaltması onların antiinflamatuvar etkisini yansıtmaktadır⁸⁶.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 5/7/2005 ve 26/09/2005 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İkinci Psikiyatri Servisi'nde bipolar duygudurum bozukluğu (İki-uçlu Mizaç Bozukluğu: İUMB) tanısıyla yatmakta olan ve "atipik antipsikotik" kullanmamış 60 erkek hasta alınmıştır. Kontrol grubunda ise Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dördüncü İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve bipolar duygudurum bozukluğu (İUMB) olmayan 88 hasta alınmıştır.

Çalışmamıza uygun olan hastaların tümünden sözlü izinleri alınarak incelemeye dahil edilmiştir. Yaptığımız çalışmada tüm hastaların DSM IV kriterlerine göre bipolar duygudurum bozukluğu (İUMB) tanısı almış olan hastalar olmasına dikkat edildi. Tüm hastalara yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali, mesleği, anamnezlerinde diyabet, hipertansiyon, sigara, alkol, ve psikoaktif madde(PAM) kullanımı, psikiyatrik hastalık süresi, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), geçirilmiş eski miyokard enfarktüsü, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküleri sorgulandı. Daha önceki yatışlarına ait eski dosyaları incelendi. Atipik antipsikotik almamış olmaları esas tutuldu. Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Bel çevreleri ölçülerek temel biokimya parametrelerinden; açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol), ürik asit değerleri, serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH) ve tam kan sayımı ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri için serum örnekleri alındı. Hastaların kan basıncı ölçümleri, civalı sfingomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden, en az 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan sabah saat 08:00'de aç karnına olmak üzere kan alındı ve glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, ürik asit, tam kan sayımı, sedimentasyon(ESR) ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler Biyokimya Laboratuvarında BioDPG otoanalizöründe (Aeroset cihazı) Abbott marka kitlerle yapıldı. Hastalardan alınan bel ölçümlerinde bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçüldü. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapıldı; ve şeritle ölçerken hastaya herhangi bir sıkıştırma yapmadan, rahat nefes alırken yapıldı. Çalışmamızda NCEP ATP III e göre belirlenen en az üç kriterin varlığı metabolik sendrom olarak kabul edildi.

Çalışma sonunda elde edilen veriler Windows XP professional işletim sistemi altında çalışan bir bilgisayarda Excel programında matrix tablosuna işlenerek gerekli hesaplama ve kodlamalar gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu veriler SPSS for Windows istatistik programına aktarılarak istatistik hesapları yapılmıştır. İstatistiksel olarak kontrol ve çalışma grubu arasındaki karşılaştırmalarda student t test kullanıldı Çalışma grubunu kendi içinde karşılaştırmak için ise pearson kare testi (chi- square test), student t testi kullanıldı $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya; Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İkinci Psikiyatri kliniğinde 5/7/2005 ve 26/9/2005 tarihleri arasında İUMB (iki-uçlu mizaç bozukluğu = bipolar duygudurum bozukluğu) tanısıyla yatmakta olan 60 erkek hasta alınmıştır. Bu hastalar geçmiş öykülerinde ve yatışları esnasında atipik antipsikotik almamış olan İUMB hastalarından seçildi. Kontrol grubu ise Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerden seçildi.

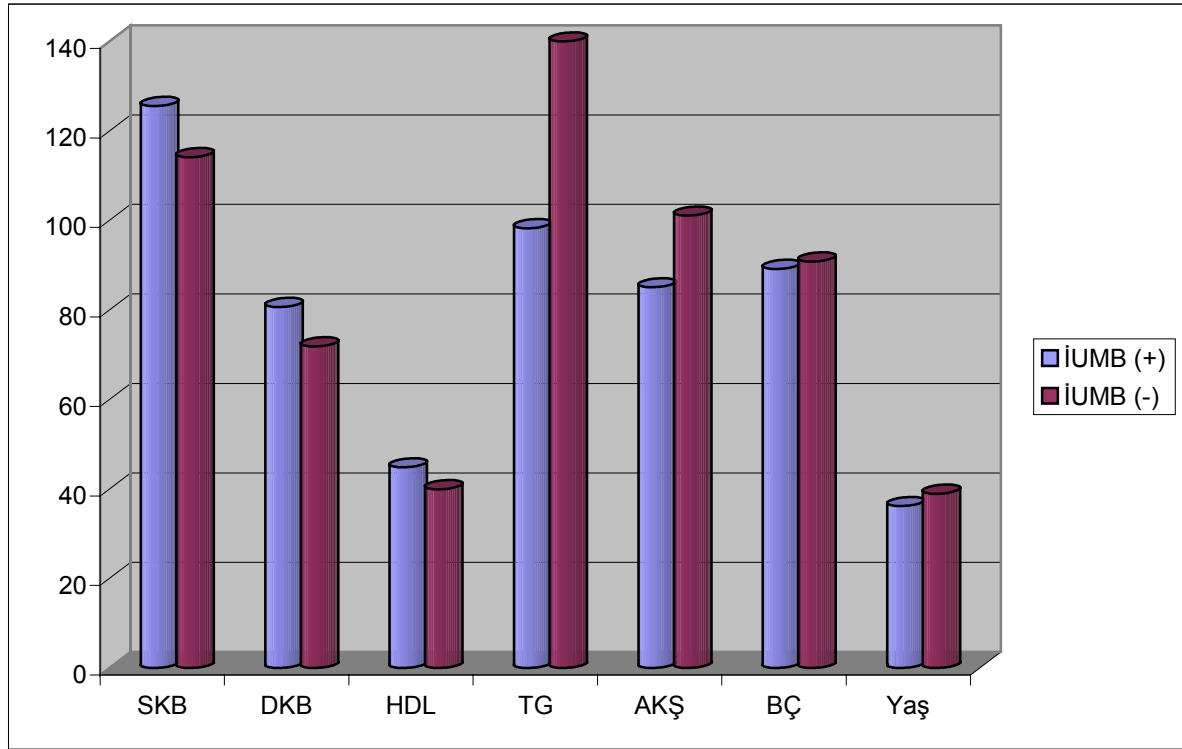
Yaptığımız çalışmada hasta grubundaki kişilerin yaş ortalaması; $36,18 \pm 9,489$, sistolik tansiyon ortalaması; $125,58 \pm 15,706$, diyastolik tansiyon ortalaması; $80,67 \pm 10,56$, trigliserid ortalaması; $98,30 \pm 82,523$, HDL ortalaması; $44,83 \pm 12,530$, AKŞ ortalaması; $85,08 \pm 14,479$, bel çevresi ortalaması; $89,18 \pm 12,839$ olarak tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması; $38,94 \pm 9,966$, sistolik tansiyon ortalaması; $114,15 \pm 16,334$, diyastolik tansiyon ortalaması; $71,88 \pm 9,89$, trigliserit ortalaması; $140,00 \pm 79,755$, HDL ortalaması; $39,95 \pm 12,644$ AKŞ ortalaması; $101,11 \pm 42,492$, bel çevresi ortalaması; $90,85 \pm 9,484$ olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ortalama değerleri (Ort), standart sapmaları (SS) ve p değerleri

Toplam Hasta Sayısı=148	İUMB (+) Çalışma Grubu n=60 Ort+SS	İUMB (-) Kontrol Grubu n=88 Ort+SS	p değeri
Yaş	$36,18 \pm 9,489$	$38,94 \pm 9,966$	$p>0,05$
TA Sistolik	$125,58 \pm 15,706$	$114,15 \pm 16,334$	$p<0,0001$
TA Diyastolik	$80,67 \pm 10,56$	$71,88 \pm 9,89$	$p<0,0001$
Trigliserid	$98,30 \pm 82,523$	$140,00 \pm 79,755$	$p=0,002$
HDL	$44,83 \pm 12,530$	$39,95 \pm 12,644$	$p=0,022$
Glukoz	$85,08 \pm 14,479$	$101,11 \pm 42,492$	$p=0,006$
Bel çevresi	$89,18 \pm 12,839$	$90,85 \pm 9,484$	$p>0,05$

Tablo 7’de istatistiksel analiz, student t testine (independent samplest test) göre yapılmış olup p değerleri tabloda belirtilmiştir. İUMB olan 60 hastalık çalışma grubu ile İUMB olmayan 88 hastalık kontrol grubunun arasında karşılaştırmalı olarak NCEP ATPIII kriterlerine göre oluşturulan 5 parametrenin ve yaşın ayrı ayrı ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Şekil 5’de Tablo 7’de belirtilen değerlerin grafiksel dökümü verilmiştir.



Şekil 5. Bipolar bozukluğu olan ve bipolar bozukluğu olmayan hastalardaki MS parametreleri ve yaşın ortalama değerleri

Sistolik TA açısından aradaki fark $p < 0,0001$ ve Diyastolik TA açısından da aradaki fark $p < 0,0001$ olup gruplar arası tansiyon farkı çok anlamlı bulunmuştur. Yaş açısından gruplar arası fark $p > 0,05$ olup fark anlamlı değildir. Kan şekeri açısından gruplar arası fark $p = 0,06$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. TG için $p = 0,002$ olup fark anlamlıdır. HDL için $p = 0,022$ olup fark anlamlıdır. Ancak AKŞ, TG ve HDL için olan bu anlamlılık kontrol grubu içindir. Bel çevresi ve yaş için $p > 0,05$ olup anlamlı değildir.

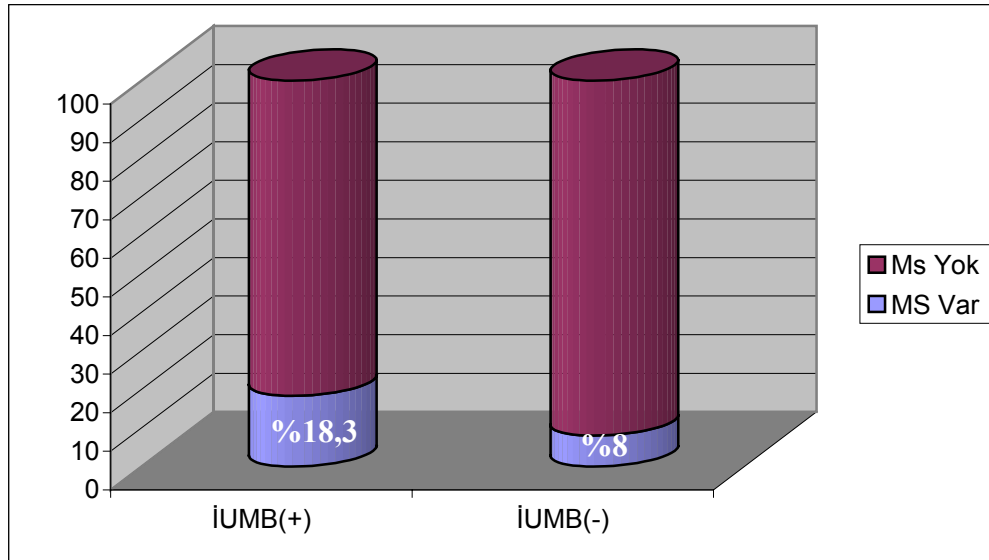
Çalışma grubundaki 148 hastanın, 60’ı İUMB olan ve 88’i İUMB olmayan bireylerdi. Bu çalışmada NECEP ATP III kriterleri esas alınmak üzere toplam 18 (%12,2) hastada metabolik sendrom saptandı. İUMB olması ve olmamasına göre metabolik sendrom ve metabolik sendromu olmayan hastaların sıklığı tablodaki gibidir.

Tablo 8. İUMB olan ve İUMB olmayanlarda Metabolik Sendrom sıklığı

	Metabolik Sendrom	
	Var	Yok
İUMB(+) n=60	11 (%18,3)	49 (% 81,7)
İUMB(-) n=88	7 (%8,0)	81 (%92,0)
Tüm Hastalar n=148	18 (%12,2)	130 (%87,8)

Pearson χ^2 testine göre P=0,058

Tablo 8’de görüldüğü üzere İUMB olan hasta gurubundaki metabolik sendrom sıklığı ile İUMB olmayan hasta gurubundaki metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel açıdan $p = 0,058$ olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şekil 6’da Tablo 8’de belirtilen değerlerin grafiksel dökümü verilmiştir.



P=0,058

Şekil 6. İUMB varlığına göre Metabolik Sendrom dağılımı (% sıklık)

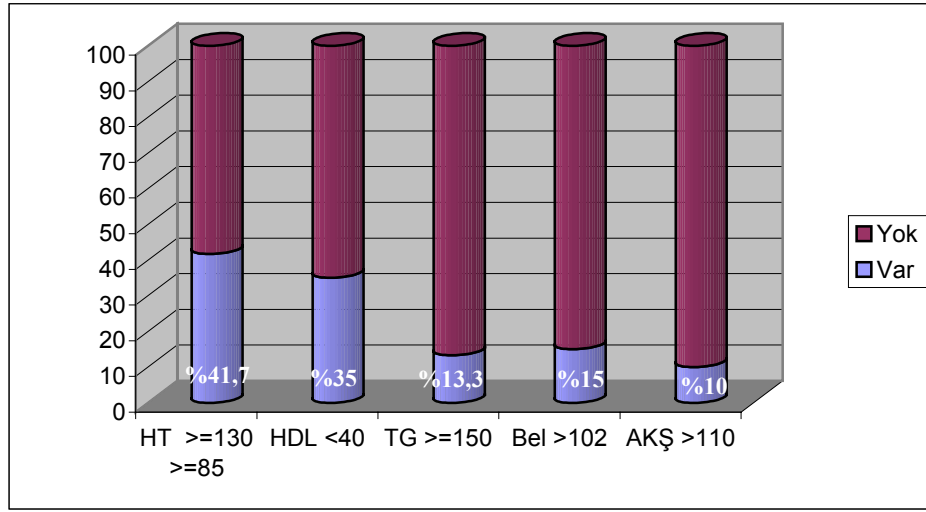
Şekilden de görüldüğü gibi çalışma grubundaki İUMB olan hastalardaki metabolik sendrom sıklığı, İUMB olmayan kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek saptanmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 9. İUMB olan ve İUMB olmayan hastaların Metabolik Sendrom parametrelerinin dağılımı ve p değerleri

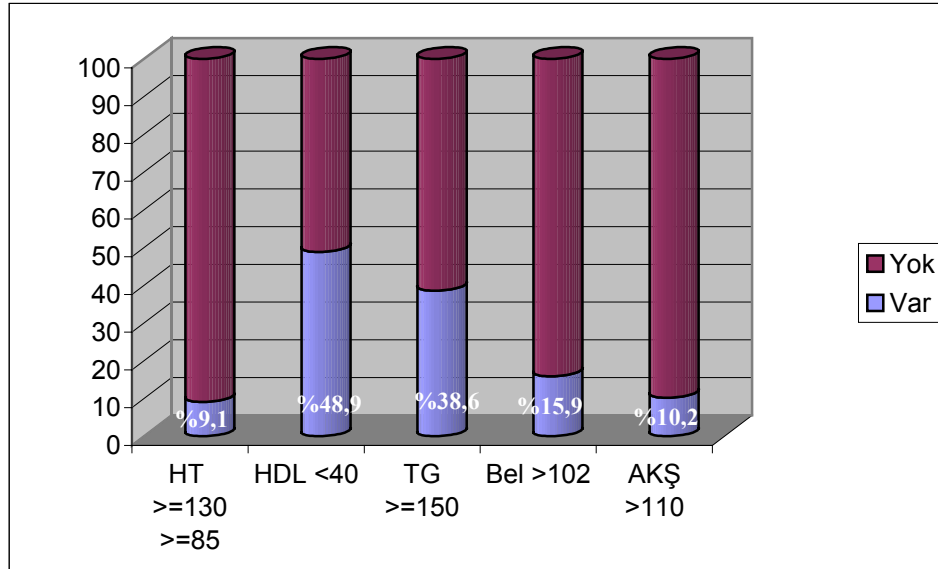
Toplam Hasta Sayısı 148		İUMB(+) Çalışma Grubu	İUMB(-) Kontrol Grubu	Total hasta	p
		n Yüzde %	n Yüzde %	n Yüzde %	
HT sistolik \geq 130 veya diyastolik \geq 85	Var	25 %41.7	8 %9.1	33 %22.3	*p<0.0001
	Yok	35 %58.3	80 %90.9	115 %77.7	
HDL <40	Var	21 %35.0	43 %48.9	64 %43.2	p=0.095 (p>0.05)
	Yok	39 %65.0	45 %51.1	84 %56.8	
TG \geq 150	Var	8 %13,3	34 %38.6	42 %28.4	*p=0.001
	Yok	52 %86.7	54 %61.4	106 %71.6	
Belçevresi > 102 cm	Var	9 %15.0	14 %15.9	23 %15.5	P=0.881 (p>0.05)
	Yok	51 %85.0	74 %84.1	125 %84.5	
AKŞ > 110 veya DM+	Var	6 %10.0	9 %10.2	15 %10.1	p=0.964 (p>0.05)
	Yok	54 %90.0	79 %89.8	133 %89.9	

Tablo 9'da çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda NCEP ATP III'e göre belirlenen MS daki 5 parametrenin dağılımı görülmektedir. İstatistiksel analiz pearson x2 testi ile yapılmış olup p değerleri tabloda belirtilmiştir. İUMB olanlarda, İUMB olmayanlara göre **HT** sıklığı yüksek olup; istatistiksel olarak HT sıklığı çok anlamlı bulunmuştur(p < 0,0001). TG yüksekliğinin ise; kontrol grubundaki sıklığı göze çarpar, ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,001). HDL düşüklüğü, bel çevresi ve açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği açısından ise fark anlamsız bulunmuştur (p >0.05)

Şekil 7,8 de, tablo 9’da belirtilen değerlerin grafiksel dökümü verilmiştir.



Şekil 7. İUMB olanlarda MS kriterlerinin sıklığı (%)



Şekil 8. İUMB olmayanlarda MS kriterlerinin sıklığı (%)

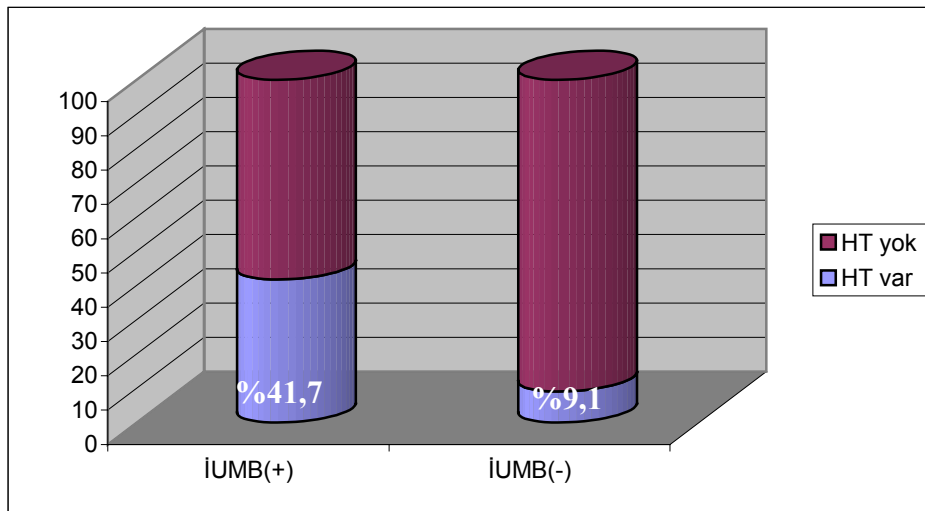
Şekil 7 ve 8’de İUMB olanlarda ve olmayanlarda NCEP ATP III kriterlerine göre oluşturulan 5 parametrenin ayrı ayrı sıklıkları grafiksel dökümle gösterilmiştir. Grafiklerde de görüldüğü üzere İUMB olanlarda HT yüksekliği, İUMB olmayanlarda ise TG yüksekliği göze çarpmaktadır.

Tablo 10.İUMB olanlar ve İUMB olmayanlar arasında Metabolik Sendrom kriterlerinden Hipertansiyon sıklığı

	Hipertansiyon	
	Var	Yok
İUMB(+) N=60	25 (%41,7)	35 (% 58,3)
İUMB(-) N=88	8 (%9,1)	80 (%90,9)

Pearson χ^2 p < 0,0001

Tablo 10’da istatistiksel analiz pearson χ^2 test ile yapılmış olup İUMB olan hastaların %41,7 sinde hipertansiyon saptanırken, %58,3 ünde hipertansiyon saptanmamıştır. İUMB olmayan kontrol grubundaki hastalarda ise %9,1 inde HT saptandı, %90,9 unda HT saptanmadı. İUMB olan çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubundaki İUMB olmayan hastalara göre HT sıklığı oldukça yüksek bulundu, iki grup arasında HT açısından fark çok anlamlı olarak değerlendirildi. (p < 0,0001)



p<0,0001

Şekil 9. İUMB varlığına göre Hipertansiyon dağılımı (% sıklık)

Tablo 11. İUMB olan çalışma grubundaki hastaların verileri

Toplam Hasta sayısı =60	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	20,00	56,00	36,18	9,44
Sigara	0	90	21,77	20,33
TA Sistolik	90	180	125,28	15,71
TA Diastolik	50	100	80,67	10,56
Bel Çevresi	73	120	89,18	12,84
Glukoz(AKŞ)	56	134	85,08	14,48
Total Kolesterol	96	297	155,32	42,71
Trigliserid	14	470	98,30	82,52
HDL	19	80	44,83	12,53
Ürik Asit	2,9	60,0	5,92	7,30
FT3	2,59	10,33	3,59	1,14
FT4	0,61	39,45	2,75	6,64
TSH	0,01	8,45	1,72	1,75
BeyazKüre	5200	18400	9231,67	3018,22
Hemoglobin	11,5	17,5	14,45	1,16
Hematokrit	34,9	51,9	42,50	3,28
Trombosit	119000	364000	221550,00	51311,75
Sedimentasyon	2	75	16,90	15,99

İUMB olan çalışma grubundaki hastaların ortalama ve standart sapmaları Tablo 11'deki gibidir. İUMB olan çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması $36,18 \pm 9,44$ idi, günlük sigara kullanım ortalaması $21,77 \pm 20,33$ adet/gün; sistolik tansiyon ortalaması $125,58 \pm 15,71$; diyastolik tansiyon ortalaması $80,67 \pm 10,56$; bel çevresi ortalaması $89,18 \pm 12,84$; total kolesterol ortalaması $155,32 \pm 42,71$; trigliserid ortalaması $98,30 \pm 82,52$; HDL kolesterol ortalaması $44,83 \pm 12,53$; ürik asit ortalaması $5,92 \pm 7,3$; serbest T3 ortalaması $3,59 \pm 1,14$;

serbest T4 ortalaması $2,75 \pm 6,64$; TSH ortalaması $1,72 \pm 1,75$; beyaz küre ortalaması $9231,67 \pm 3018,22$; hemoglobin ortalaması $14,45 \pm 1,16$; hemotokrit ortalaması $42,5 \pm 3,28$; trombosit ortalaması $221550,00 \pm 51311,75$; sedimentasyon ortalaması $16,90 \pm 15,99$ olarak tespit edildi.

İUMB olan çalışma grubundaki hastaların %5 inin okuma yazması yoktu. Eğitim düzeyleri %55 inde ilköğrenim, %20 sinde ortaöğrenim, %13,3 ünde lise , %6,7 sinde üniversite şeklinde idi. Medeni durum açısından %43,3 ü bekar, %43,4 ü evli, %13,3 ü ise eşinden boşanmış veya ayrı idi. Özgeçmişinde hipertansiyon, DM, İKH öyküsü %10 hastada mevcut iken %90'ında yoktu. Soy geçmişinde HT, DM ve İKH şeklinde sorguladığımız metabolik sendrom öyküsü %63,3 hastada bulunurken, %36,7 sinde yoktu. Sadece %3,3 hastanın soy geçmişinde serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Alışkanlıklar açısından; %41,7 si alkol kullanım öyküsü verirken, %58,3 ünde alkol kullanım öyküsü mevcut değildi. Psikoaktif madde (PAM) kullanım öyküsü %13,3 hastada pozitif iken, %86,7 sinde PAM kullanım öyküsü yoktu. İUMB olanların %15 inde MS parametrelerinden olan bel çevresi ölçümü 102 cm nin üzerinde bulunurken, %85 inde 102 cm nin altında idi. İUMB olan çalışma grubu hastalarının AKŞ değerleri % 10 unda 110 mg/dl üzerinde iken % 90 da 110 mg/dl nin altında saptandı. Trigliserid (TG) değerleri ise %86,7 hastada 150 nin altında %13,3 ünde 150 nin üzerinde saptandı. Yüksek dansiteli protein (HDL) değerleri ise %65 hastada 40 mg/dl üzerinde 135 hastada 40 mg/dl altında saptandı. **İUMB olan çalışma grubundaki hastaların %18,3'ünde Metabolik Sendrom (MS) saptanırken, %81,7'sinde MS saptanmadı.** MS saptananların %4,5 inde soy geçmişinde DM, İKH, HT, şeklinde sorguladığımız MS öyküsü mevcut değilken, %26,3 ünün soy geçmişinde MS öyküsü mevcuttur.

Tablo 12. Soygeçmişinde metabolik sendrom olmasına göre İUMB hastalarında MS sıklığı

Tüm Hastalar n=60	İUMB(+) Hastalarında Metabolik Sendrom	
	Var	Yok
Soy geçmişinde MS (-)	1 (%4,5)	21 (%95,5)
Soy geçmişinde MS (+)	10 (%26,3)	28 (%73,7)

pearson χ^2 p= 0,036

Tablo 12’de İUMB olan çalışma grubundaki hastalarda soy geçmişinde MS öyküsü olanların, MS prevalansına göre karşılaştırması görülmektedir. İUMB hastalarında; soy geçmişinde MS öyküsü olmayanlara göre soy geçmişinde MS öyküsü olanlardaki MS görülme sıklığı yüksek bulundu. Yapılan istatistiksel analizde pearson χ^2 e göre $p=0,036$ ($p < 0,05$) olup, soy geçmişinde MS olma öyküsü açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

İUMB hastalarında alışkanlıklar sorgulandığında; alkol alışkanlığı olmayanlarda MS görülme sıklığı %20 iken, alkol alma öyküsü olanlarda MS görülme sıklığı %16 idi. Yapılan istatistiksel analizde pearson χ^2 e göre $p = 0,693$ ($p > 0,05$) olup , istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Psikoaktif madde (PAM) kullanma alışkanlığı olanlarda MS görülme sıklığı %12,5 iken PAM kullanmayanlarda MS görülme sıklığı %19,2 idi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,647$ ($p > 0,05$)).

Tablo 13. Metabolik sendrom olan İUMB hastalarının metabolik sendromu olmayan İUMB hastalarına göre diğer parametrelerinin dağılımı

İUMB Hastaları n=60	Metabolik sendrom Var n=11		Metabolik sendrom Yok n=49		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Ürik asit	4,89	1,03	6,11	7,93	0,650
Serbest T3	3,15	0,13	3,49	0,77	0,156
Serbest T4	1,06	0,65	1,30	1,88	0,681
TSH	2,17	2,3	1,60	0,58	0,328
Beyaz Küre	8954,55	3453,51	9243,88	2948,05	0,739
Hemoglobin	14,36	1,22	14,47	1,16	0,777
Hematokrit	42,29	3,67	42,54	3,22	0,821
Trombosit	217909,09	64837,42	222367,35	48546,24	0,797
Sedimentasyon	24,09	20,55	15,29	14,546	0,099
Sigara (adet/gün)	34,55	25,45	18,90	18,09	0,020*
Yaş	41,45	9,34	35,00	9,14	0,039*

Tablo 13’de istatistiksel analiz independent samples test’e göre yapılmış olup p değerleri tabloda belirtilmiştir. İUMB olan 60 hastadaki metabolik sendromlu olguların, sigara sayısı ve yaş değerleri istatistiksel açıdan metabolik sendromu olmayan İUMB hastalarına göre yüksek saptandı ($p<0.005$). Ürik asit, serbest T3, serbest T4, TSH, beyazküre, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve sedimentasyon değerleri incelendiğinde ise metabolik sendrom olmayan İUMB hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo 14, 15, 16, 17’de kullanılan ilaçlar ile metabolik sendrom ve parametreleri arası ilişki ve p değerleri görülmektedir. İUMB hastalarında lityum, valproik asid, haloperidol, ve biperidon ilaçlarının herhangi birinin kullanımı ile metabolik sendrom ve kriterlerinin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 14. İUMB olan hastalarda Lityum kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı

N=60	Lityum Var	Lityum Yok	p
MS Var	n=7 %17,1	n=3 %21,1	P=0,711
MS Yok	n=34 %82,9	n=15 %78,9	
BÇ↑ Var	n=6 %14,6	n=3 %15,8	P=0,907
BÇ↑ Yok	n=35 %85,4	n=16 %84,2	
HT Var	n=19 %46,3	n=16 %84,2	P=0,281
HT Yok	n=22 %53,7	n=13 %68,4	
DM Var	n=5 %12,2	n=1 %5,3	P=0,405
DM Yok	n=36 %87,8	n=18 %94,7	
HDL↓ Var	n=14 %34,1	n=7 %36,8	P=0,839
HDL↓ Yok	n=27 %65,9	n=12 %63,2	
TG↑ Var	N=5 %12,2	n=3 %15,8	P=0,703
TG↑ Yok	n=36 %87,8	n=16 %84,2	

Tablo 15. İUMB olan hastalarda Valproik asit kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı

N=60	Valproik Asit Var	Valproik Asit Yok	p
MS Var	n=1 %16,7	n=10 %18,5	P=0,911
MS Yok	n=5 %83,3	n=44 %81,5	
BÇ↑ Var	n=1 %16,7	n=8 %14,8	P=0,904
BÇ↑ Yok	n=5 %83,3	n=46 %85,2	
HT Var	n=2 %33,3	n=23 %42,6	P=0,663
HT Yok	n=4 %66,7	n=31 %57,4	
DM Var	n=0	n=6 %11,1	P=0,389
DM Yok	n=6 %100	n=48 %88,9	
HDL↓ Var	n=2 %33,3	n=19 %35,2	P=0,928
HDL↓ Yok	n=4 %66,7	n=35 %64,8	
TG↑ Var	N=0	n=8 %14,8	P=0,311
TG↑ Yok	n=6 %100	n=46 %85,2	

Tablo 16. İUMB olan hastalarda Haloperidol kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı

N=60	Haloperidol Var	Haloperidol Yok	p
MS Var	n=9 %18,8	n=2 %16,7	P=0,868
MS Yok	n=39 %81,3	n=10 %83,3	
BÇ↑ Var	n=7 %14,6	n=2 %16,7	P=0,857
BÇ↑ Yok	n=41 %85,4	n=10 %83,3	
HT Var	n=19 %39,6	n=6 %50,0	P=0,513
HT Yok	n=29 %60,4	n=6 %50,0	
DM Var	n=5 10,4	n=1 %8,3	P=0,830
DM Yok	n=43 %89,6	n=11 %91,7	
HDL↓ Var	n=18 %37,5	n=3 %25,0	P=0,417
HDL↓ Yok	n=36 %62,5	n=9 %75,0	
TG↑ Var	N=6 %12,5	n=2 %16,7	P=0,704
TG↑ Yok	n=42 %87,5	n=10 %83,3	

Tablo 17. İUMB olan hastalarda Biperidon kullanımına göre metabolik sendrom parametrelerinin dağılımı

N=60	Biperidon Var	Biperidon Yok	p
MS Var	n=10 %20,4	n=1 %9,1	P=0,381
MS Yok	n=39 %79,6	n=10 %90,9	
BÇ↑ Var	n=8 %16,3	n=1 %9,1	P=0,544
BÇ↑ Yok	n=41 %83,7	n=10 %90,9	
HT Var	n=21 %42,9	n=4 %36,4	P=0,693
HT Yok	n=28 %57,1	n=7 %63,6	
DM Var	n=6 %12,2	n=0	P=0,221
DM Yok	n=43 %87,8	n=11 %100	
HDL↓ Var	n=16 %32,7	n=5 %45,5	P=0,421
HDL↓ Yok	n=33 %67,3	n=6 %54,5	
TG↑ Var	N=7 %14,3	n=1 %9,1	P=0,647
TG↑ Yok	n=42 %85,7	n=10 %90,9	

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada temel amacımız bipolar hastalığı olan atipik antipsikotik ilaç kullanımı olmayan erkek olgularda metabolik sendrom ve kriterlerinin sıklığını ve psikiyatrik hastalığı olmayan olgulara göre dağılım farklarını göstermekti.

Geçen birkaç yıl içinde, dikkatlerin çoğu şizofrenili hastalardaki tıbbi yüklenmelere yöneldi. Henüz yeni olarak benzer kaygılar bipolar hastalar hakkında da ortaya çıktı. Obezite^{88,89}, diyabet^{90,91}, dislipidemi^{90,92,93} ve hipertansiyonu⁹⁴ değerlendiren çalışmalar bipolarla iletilmesine karşın, yakın zamana kadar hiçbir çalışma bipolarlarda yukarıda tanımlanan hastalıkların kümesini değerlendirmede; bir istisna şizoafektif bozukluğun bipolar tipindeki hastalarda yapılan bir pilot çalışmasıydı⁹⁵. Yeni bir istisna Fagiolini A. ve arkadaşları tarafından Pensylvanyalı bipolar bozukluk merkezinde yatan 171 bipolar hasta grubunda yapılan ve MS sıklığının araştırıldığı çalışmaydı. Ancak bu çalışmada da MS üzerine etkisi olduğu düşünülen atipik antipsikotikler dışlanmamıştı.

Abdominal obezite, dislipidemi, insülin rezistansı ve HT'ü içeren , KVH açısından risk faktörlerinin topluluğu MS olarak tanımlanmıştır²⁷. 2001 yılında , NCEP ATP III tarafından, belirtilen beş kriterin (hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, ve AKŞ yüksekliği) üçünün varlığı ile MS tanımlandı²².

MS un varlığı bireysel risk faktörlerinin üzerinde ve arkasındaki önemli risk faktörlerini belirlemek amacıyla ortaya çıktı⁴³. Gerçekte sendrom, çok önemli bir şekilde KVH a bağlı mortaliteyi 3-5 kat artırması ve tip2 diyabet gelişme riskini 6'ya katlaması gibi sağlık olaylarının yansımasıdır⁹⁶. MS tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. 1999 ve 2000 yıllarında yürütülen ulusal sağlık ve beslenme programı NHANES 1999-2000 e göre ABD de MS %28 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (kolesterol düşürücü ilaç kullananlar da hiperkolesterolemik olarak değerlendirilmiştir.)⁹⁸. Çalışmada erkekler ve kadınlar arasındaki oranlar benzer olup yaşla birlikte MS prevalansının artış gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda erkeklere oranla %57 dolaylarında daha yüksek prevalans gösterdiği belirtilmiştir. ABD de yaşayan 47 milyon kadar kişide MS bulunduğu tahmin edilmektedir²⁸.

Ülkemizde ise TEKHARF araştırması 2000 yılı veri tabanının kullanıldığı çalışmada Türk halkındaki metabolik sendromun yaygınlığı 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28 'inde, kadınlarımızın % 45 inde tespit edilmiştir. Metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde (5.7 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.1 milyon yetişkinde)

bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir^{33,34,35}.

Ülkemizde 2002 yılında yapılan bir çalışmada erkek hastalardaki metabolik sendrom sıklığı %42.7, kadın hastalarda ise %64 düzeylerinde saptanmıştır. Çalışmada her iki cinsiyette HDL kolesterol düşüklüğü ile hipertansiyon, gözlenirken, kadınlarda abdominal obezite %90 sıklıkta saptanmıştır. Türk erkeklerinde abdominal obezite metabolik sendromlu hastalarda daha düşük düzeylerde saptanmış, bununla birlikte hipertrigliseridemi her iki cinsiyette 2/3'ü aşan sıklıkta olup glukoz tolerans bozukluğu 1/5 dolaylarında bulunmuştur⁸⁷. Onat A, Sansoy V nin 2002 yılında yaptıkları çalışmada abdominal obezite kadınlarda ezici fazlalıkta saptanıp erkeklerde ise 4-5 hastadan birinde gözlemlendiği belirtilmiştir⁸⁷. Aynı çalışmada koroner kalp hastalığı (KKH) olasılığı MS'lu kadın ve erkeklerde geri kalan kişilere göre 2 kat yüksek görülmüştür⁸⁷.

Birçok şaşırtıcı bulgular, özellikle ilaçların potansiyel etkileri tamamı ile anlaşılammıştır¹. 1980'lerin sonuna doğru önce klozapin (leponex), 1990'larda risperidon(risperdal), olanzapin (zyprexa) gibi ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Klozapin, risperidon, olanzapin gibi antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerinde nöroleptiklere göre daha olumlu etki yaptığı, öğrenme,işlem belleği ve eylemsel işlevleri iyileştirdiği bildirilmektedir⁵. Ancak atipik antipsikotiklerin kullanımı bir hastayı komplike bir bozukluk olan metabolik sendrom riskiyle karşı karşıya bırakabilir. Atipik antipsikotiklerle tedavi MS ve diyabet riskini artırabilir. Bu yüzden doktorlar psikotik bir hastayı tedavi ederken dikkatli olmalıdır. Doktorlar psikotik hastanın tedavisini hasta açısından kar zarar oranına bakarak yapmalıdır. Potansiyel tıbbi riskler nedeniyle psikiyatrik rahatsızlığı olan bir hastayı tedavi etmekten vazgeçmek, hastaları daha ciddi problemler açısından risk artışıyla karşı karşıya bırakabilir¹.

Atipik antipsikotiklerin kullanımı hem diyabet hem de MS riskini artırır. Bir hastanın genetik yapısı ve çevrenin direk MS'la bağlantılı olduğu düşünülse de diğerlerinde gelişmemesine rağmen neden bazı hastaların MS geliştirdiği halen bilinmiyor¹.

Yakın zamana kadar dikkatler daha çok psikiyatrik hastalardaki MS sıklığındaki artış üzerinde odaklandı. Birçok yayın atipik antipsikotiklerle tedavi esnasında yeni teşhis edilen diyabet vakalarını ortaya çıkardı, yine de atipik antipsikotik kullanımıyla mı MS arasında bağlantı var, yoksa bu popülasyonda ilaç kullanımından bağımsız olarak artmış bir risk mi söz konusu olduğu sorusu halen duruyor⁹⁷.

Atipik antipsikotik ilaçların metabolik etkileri kendini kilo alımı, glukoz hemostaz bozuklukları ve dislipidemi şeklinde belli eder. Üzücü olan bir durum psikotik bozuklukların kendilerinin de hastaları spesifik metabolik değişikliklere yatkın yapıyor olmasıdır. Herşeye rağmen klinik çalışmalarda atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendroma yol açıcı

metabolik etkileri gösterilmiştir³.

Örneğin Macaristanda Bacos CD ve arkadaşları tarafından yapılmış 2004 de yayınlanan bir çalışma, atipik antipsikotiklerin metabolik etkilerini kilo alımı ve glikoz hemastoz bozukluğu ve dislipidemi şeklinde belli ettiğini göstermek amacıyla yapılmıştı. Bu çalışmada daha önce hiç ilaç kullanmamış 4 hastada risperidon veya olanzapin monoterapisini 12 hafta boyunca kullanım sonrasında, 2 hastada 12. hafta sonunda ortalama %12 lik kilo artışı kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış saptandı. OGTT(oral glikoz tolerans testi) sonrası 2 hastada 8. hafta sonunda normal AKŞ ve insülin düzey tespitine rağmen glikoz alımı sonrası ortaya çıkan plazma insülin konsantrasyonunda oldukça fazla yükseklik tespit edildi ki bu insülin direnç varlığını gösteren bir bulguydu. Bu sonuçlar önceden bildirilen atipik antipsikotiklerin MS a yol açıcı etkisini destekliyordu. Bu çalışmanın sonuçları belki de atipik antipsikotikleri dışladığımız bizim çalışmamızda HT u anlamlı yüksek bulmamıza rağmen neden lipid, AKŞ, kilo alımı kriterlerini bipolar hastalarda yüksek bulmadığımızı kısmen açıklayabilir. Bakos bu çalışmasında metabolik labaratuvar parametrelerinin düzenli kontrolü, erken müdahale, ve atipik antipsikotik tedavinin değiştirilmesi ile bu ilaçların yan etkilerinin engellenebileceği sonucuna varmıştı³.

MS kadınlarda daha sık görülmesine karşın, kardiyovasküler mortalite ve bütün mortalite sebepleri MS lu erkeklerde daha fazladır⁴³.

Bu sebeplerle çalışmamızda MS'un cinsiyetten ziyade bipolar hastalık ile bağlantısını incelemek amacıyla daha az görülmesine karşın mortalite açısından daha riskli olan erkek cinsiyetini seçtik. Biz MS ve kriterlerinin bipolar erkek grup içerisinde atipik antipsikotik kullanımından bağımsız olarak daha yüksek prevalansta olup olmadığını araştırmak istedik. Bunu yaparken daha önce yapılmış olan bipolar veya şizoaffektif bipolar tip bozukluktaki medikal yüklenmeye dair önceki çalışmaları ve bipolar hastalarda obezitenin yüksek prevalansta olduğuna dair önceki çalışmaları gözden geçirdik. Ancak dikkatimizi çeken bu çalışmalarda MS ve kriterleri açısından risk oluşturduğu bilinen atipik anti psikotiklerin dışlanmadan yapılmış olmasıydı. Yine MS un erkeklerde daha az görülmesine karşın daha yüksek mortalite gösterdiği bilgisinden de yola çıkarak;erkek grubundaki MS ve kriterlerinin prevalansını değerlendirmek istedik

Basu R. ve arkadaşları tarafından yapılan şizoaffektif bozukluk bipolar alt grubundaki hastalarda MS prevalansını değerlendiren çalışmada MS sıklığı şizoaffektif bipolar bozukluğu olanlarda %42,4 bulundu. Bu genel populasyona göre daha yüksek bir değerdi. Hedeflenmiş kilo azaltılması ve yaşam biçimini değiştirme stratejileri, (artmış egzersiz, sigarayı bırakma, stresi azaltma) psikiyatrik hastalığı olanlarda MS varlığı ile eşlik eden morbidite ve

mortaliteyi azaltmak açısından faydalı yöntemler olabilir⁹⁵.

Bir çok yazıda bipolar bozukluktan yakınan hastalarda tip2 DM un daha yüksek prevalansta olduğu yayınlandı. Bu iki bozukluk arasındaki muhtemel ilişki tedavi, hayat tarzı, sinyal iletim değişiklikleri ve muhtemelen genetik bir bağlantıyı içerir. Ruzickova M ve arkadaşları tarafından Kanada'da yapılan çalışmada bipolar grupta diyabet olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldı; ve diyabet varlığına göre klinik özellikleri belirlendi. Bipolar hasta grubunda DM prevalansı %11,7 idi. Bizim yaptığımız çalışmada ise bipolar grubunda AKŞ yüksekliğini %10 bulduk. Ruzickova'nın çalışmasında benzer diyabetli bipolarlı hastaların diyabeti olmayanlara göre farkları şu şekilde belirlendi. Diyabetliler bariz daha yaşlıydı ($p < 0,001$), diyabeti olanlarda bipolar hastalık daha fazla kronik seyirliydi ($p = 0,006$) ve global fonksiyon ölçeğine göre daha düşük skorluydu (yani işlevsellikleri daha azdı), daha sık atak geçiriyorlardı ($p < 0,001$), daha yüksek BMI (vücut kitle indeksi)ne sahiplerdi ($p < 0,001$), ve daha yüksek frekans da HT görülüyordu ($p = 0,003$). Hayat hikayesinde antipsikotik kullanımı anlamlı şekilde diyabet risk artışı ile alakalı değildi ($p = 0,16$), ama yine de veriler diyabetli hastalar arasında antipsikotik tedavinin daha sık kullanıldığını gösterdi⁹⁹.

Bu bulgular bipolar bozukluk olanlarda DM teşhisinin önemini ortaya koyuyor;ve prognozları ve sonuçları açısından ilgili olduğunu gösteriyor.

Duke Üniversitesi Tıp Merkezindeki klinik verilere bakarak Beyer J ve arkadaşları 2001 ve 2002 yılları arasındaki bipolar bozukluktan tedavi edilen 1379 poliklinik hastasının tıbbi tanılarını sınıflandırdı ve eşlik eden tıbbi hastalıkların prevalansını değerlendirdi. Beyer'in çalışmasının sonuçlarına göre tıbbi hastalık birlikteliği yaşla artıyordu. Bipolar poliklinik hastalarında en yaygın görülen sistemik hastalıklar; endokrin ve metabolik hastalıklardı (%13,6). Dolaşım sistemi hastalıkları %13,0, sinir sistemi ve duyu organ bozuklukları (%10,7) sıklıktaydı. KVH ve HT %10,7 hastada mevcutken, diyabet %4,3 hastada vardı. Astım ve KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı) %6,1, HIV enfeksiyonu %2,8 ve hepatit C enfeksiyonu %1,9 şeklinde tespit edilmişti; ve eşlik eden tıbbi hastalık varlığının yaşla artan şekilde bipolar poliklinik hastalarında yaygın olduğu sonucuna vardılar¹⁰⁰. Bizim çalışmamız ise klinikte yatan bipolar hastalar üzerinde yapıldı; ve MS lu bipolar olguların yaş değerleri MS olmayan bipolar hastalara göre yüksek saptandı ($p < 0,005$). MS parametrelerine göre sınıflandırdığımız eşlik eden hastalık dağılımı ise %41,7 de hipertansiyon, %10 da AKŞ yüksekliği veya DM mevcuttu yine HDL düşüklüğü %35, trigliserid yüksekliği %13,3, abdominal obezite (bel çevresi yüksekliği) %15 hastada mevcuttu.

Klumpers UM ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı bir çalışma ise bipolar bozukluğu olan hastalardaki kardiyovasküler risk faktörlerini araştırıyordu. Bipolar hastalarında KVH a

bağlı ölüm oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek tespit edilmesinden yola çıkarak yapılan bu araştırma kardiyovasküler morbidite ile bipolar hastalarında kullanılan lityum tedavisinin bağlantılı olup olmadığını araştırmak amacıyla lityum monoterapisi alan 81 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 13'ü hipertansifti (%16,05),ve HT prevalansı genel popülasyona oranla yüksekti, sonuçta lityum monoterapisi alan bipolar hastalıklı çalışma grubunda kardiyovasküler risk faktörleri (HT dahil) artmasına karşın lityum tedavi süresi veya bipolar bozukluk süresi ile HT varlığı arasında önemli bir ilişki saptanmadı¹⁰¹. Bizim çalışmamızda da MS açısından lityum kullananlar ve kullanmayanlar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,711). Çalışmamızdaki hastaların 41 tanesi lityum kullanıyordu. Bunlardan 19 tanesinde %46,3 hipertansiyon tesbit ettik (HT açısından da lityum kullananlar ve kullanmayanlar arası farkı anlamlı bulmadık (p=0,281)) Valproikasid, ve haloperidol için de istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi

Bipolar hastalarında bir diğer çalışma Pittsburg Üniversitesinden Kilbourne AM ve arkadaşları tarafından yapıldı. Kilbourne ve arkadaşları bipolar bozukluk olanlar arasında genel tıbbi durum yükünü değerlendirdi; çünkü bipolar hastalarındaki eşlik eden tıbbi hastalığın tedavisi ortaya çıkan olumsuz sonuç (yan etki) riskini azalttığından, bu durum önemliydi. Bu çalışma 2001 yılında 4310 kişilik bipolar bozukluk tanısı almış orta Atlantik bölgesinde yerleşen gazi grubundaki hastalarda genel tıbbi durum prevalansını incelemiş ve gazi hasta popülasyonundaki ulusal data ile karşılaştırmıştır. Bipolar grubun yaş ortalaması 53, kontrol grubunda ise ortalama yaş daha yüksek (58) idi. Bu çalışmada bipolar hasta grubundaki en yaygın durumlar; kardiyovasküler bozukluklar (örneğin HT %35), endokrin bozukluklar (örneğin hiperlipidemi %23, diyabet %17) ve alkol kullanım bozuklukları %25 olarak bulunmuştu.Ulusal data ile kıyaslandığında bipolar çalışma grubundaki diyabet prevalansı daha yüksek tespit edildi (%15,6 ya karşı %17,2; p = 0,0035). Hepatit C, sırt ağrısı, ve pulmoner hastalıklar da yine bipolar hastalarında daha yaygındı. Kilbourne ve arkadaşları bipolar hastalıklı kişilerin kayda değer şekilde genel medikal hastalık yüküne sahip olduğu ve daha erken yaşta ortaya çıktığı; bu durumun bipolar hastalarında erken tespit ve tedaviye olan gereksinimi ortaya koyduğu sonucuna vardılar¹⁰². Bizim çalışmamızda HT %41,7; hiperlipidemi olarak değerlendirebileceğimiz TG yüksekliği %13,3 ve HDL düşüklüğü %35,0, AKŞ yüksekliği veya DM varlığı %10,0 idi. Alkol kullanım öyküsü verenler ise %41,7 idi. Kontrol grubumuzla kıyasladığımızda ise hipertansiyon prevalansı anlamlı yüksek bulundu.

2003 ve 2004 yılları arasında Pennsylvania bipolar bozukluk merkezinde Fagiolini ve arkadaşları tarafından yatan 171 bipolar bozukluğu olan hasta grubunda MS,ve MS un ayrı ayrı kriterlerinin değerlendirildiği çalışmanın sonuçları şu şekilde idi. Çalışma grubunun %30

unda MS mevcuttu (NCEPATPIII kriterlerini karşıladı), %49'u abdominal obezite kriterlerini karşıladı, %41'inde TG yüksekti, (%48 TG yüksek veya kolesterol düşük idi) %23'ünde HDL kolesterol düşüklüğü, %39'unda HT, %8'inde AKŞ yüksekliği veya antidiyabetik ilaç kullanımı mevcuttu. Bu grup içerisindeki hastaların 67'si erkekti, erkek hasta grubunda ise MS %21, bel çevresi yüksekliği %42, TG yüksekliği %62, HDL düşüklüğü %18, HT %40, AKŞ yüksekliği ise %6 idi. Bizim çalışmamız yine 60 erkek bipolar hastası üzerinde yapıldı ve MS %18,3, BÇ yüksekliği %15, TG yüksekliği %13,3, HDL düşüklüğü %35, HT %41,7 AKŞ yüksekliğini %10 bulduk. Bu sonuçlara baktığımızda çalışma grubumuzdaki özellikle metabolik sendrom ve hipertansiyon prevalansının Fagioli'nin erkek hasta grubundaki sonuçlarıyla benzer olduğunu görüyoruz.

Amerikan NHANES 1999-2000 deki genel popülasyondaki sonuçlarda abdominal obezite %44, trigliserid yüksekliği %44, HDL düşüklüğü %23, AKŞ yüksekliği %6,6 idi. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında ise trigliserid yüksekliği %67, glikoz tolerans bozukluğu %20 sıklıkta bulunmuştur.

Fagiolinin klinik gözlemlerde saptadığı bipolar hastalarındaki yüksek prevalansı; iştah artışı, azalmış enerji tüketimi, sağlıksız yeme alışkanlıkları, ve kilo alımı gibi sıklıkla yeni veya önceki tedavide psikotrop tedavi almış olmasına bağladı, bununla beraber içerik olarak Fagiolinin çalışması belli psikotrop ajanların kullanımı gibi potansiyel risk faktörleri ile MS arası ilişkiyi değerlendirmeye yönelik olarak planlanmamıştı. Biz ise çalışmamızda atipik antipsikotikleri dışladık. Belki de o sebeple çalışmamızda HT dışında MS ve kriterlerini istatistiksel açıdan yüksek saptamadık. HT ise istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.

Fagiolini MS olan bipolar hastalarının özgeçmişinde intihar girişimi olması açısından da istatistiksel anlamlı fark saptadı. MS olanların %53 ünün özgeçmişinde suisid girişimi varken bu oran MS olmayanlarda %36 idi ($p=0,05$). Yine MS un abdominal obezite kriterini karşılayanlarda da daha fazla intihar girişim öyküsü mevcuttu. MS kriterlerinden BÇ yüksekliği olanların %52 sinde suisid öyküsü varken, bel çevresi yüksekliği olmayanların %30 unda suisid öyküsü mevcuttu ($p=0,004$).

Fagiolinin çalışması endişelendiren şekilde; oldukça fazla sayıda bipolar hastanın MS kriterlerini karşıladığını gösterdi. MS prevalansı genel popülasyondakine benzer olmasına rağmen yine de bu gözlem inandırıcıydı, çünkü 1) Genel popülasyonda MS prevalansının yüksek olması kaygılanmak için sebepdi 2) Koruyucu ve tedavi programlarının bipolar hastalarda uygulanması genel popülasyona göre daha zordu 3) bipolar bozukluğu olan hastalar çok sıklıkla gözle görülür ilave bir medikal soruna sahip idi¹⁰²

MS veya en azından bazı komponentleri -özellikle de obezite- genel fiziksel iyilik hali ve işlevsellik, hayat kalitesi, özgüven ve psikolojik iyilik hali¹⁰³ üzerine negatif etki göstererek bipolar bozukluğun prognozunu kötüleştirir. Fagiolini obezite varlığının bipolar 1 li hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili(korele) olduğunu ortaya koydu, ve genel olarak metabolik sendrom ve özel olarak obezite ile suisid girişim öyküsü arasında bir bağlantı gösterdi. Fagioli'nin çalışma grubundaki obezite prevalansı genel populusyondakine göre kayda değer şekilde daha fazla idi. Bel çevresi yüksekliğine göre Fagiolinin çalışma grubunda %49 Amerikan populusyonunda %44 idi¹⁰⁴.

Thakore ve arkadaşları¹⁰⁵ herhangi (medikasyon) ilaç etkisinden bağımsız olarak şizofrenli kişilerde visceral yağ dağılımında artış varlığını göstermişlerdi. Şizofrenik kişilerdeki total vücut yağı ve cilt altı yağ miktarı kontrol grubuna göre önemli olmayan derecede yüksekken, şizofrenik hastalar normal kontrol gurubundan 3-4 kat fazla karın içi (intra abdominal) yağ miktarına sahip olduğunu tespit ettiler (p < 0.005) ve visceral yağın genel patolojik faktör olabileceği ve şizofrenli bireylerin neden daha yüksek prevelansta MS ile alakalı metabolik komplikasyon gelişme riski taşıdığını açıklayabileceğini düşündüler. Bir kaç yeni yapılan çalışma, ciddi psikiyatrik hastalığı olanlarda genel populusyona oranla MS prevelansında yükseklik olup olmadığına baktı. 2003 yılında Kato ve arkadaşlarının sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ATP III²⁰ kriterlerini kullanarak yapılmış 2 kesitli çalışmalarda, 63 dışardan takip edilen şizofrenik hastada metabolik sendrom görülme sıklığı %60¹⁰⁶ ve 16 Hispanik kökenli duygudurum hastasında %75 olarak hesaplanmıştı¹⁰⁷.

Son zamanlardaki bulgular hipotalamopituiter aks disregulasyonun metabolik sendromun değişik komponentlerinin gelişmesinde rol oynayabileceğini gösterdi. Raikkonen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada¹⁰⁸ psikolojik semptomlarla metabolik sendrom arasında, en güçlüsü depresif bulgularla olmak üzere, ilişkiler saptandı. Psikolojik semptomların metabolik sendrom gelişme riskini prospektif olarak arttırdığı; ve metabolik sendrom gelişmesinin de özellikle sinirlilik, anksiyete gibi semptomların artışının habercisi olduğu görülmüştür. Bu çalışma metabolik sendrom gelişmiş hastalarda DSM -IV e göre duygudurum bozukluğu görülme sıklığını incelemese de psikolojik uygulama skalalarına dayanan bulgular metabolik sendrom ve duygudurum bozukluğu arasında karşılıklı bir ilişkiyi destekler yöndedir.

Bazı çalışmalar^{109,110} duygudurum bozukluğu ile obezite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Robert ve arkadaşları¹¹¹ bu ilişkiyi iki yönlü de inceledi ve obezitenin depresyonun habercisi olduğunu fakat depresyonun obezite için bir risk faktörü olmadığını buldu.

Obezite ve bipolar bozukluk, son zamanlarda yapılan birkaç çalışmanın^{112,113} odak noktası oldu. Obezitenin genel populasyona göre bipolar bozukluk olanlarda daha fazla olduğu gözlemlendi; fakat obezitenin bipolar bozukluk geliştirme açısından bir risk faktörü olduğuna dair bir kanıt bulunamadı. Tüm bu yapılan çalışmalarda saptanan diğer bir şey de bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lityum¹¹⁴, valproik asit¹¹⁵ ve bazı atipik antipsikotik (olanzapine gibi)¹¹⁶ ilaçların çoğunun kilo alımıyla ilgili oluşuydu. Ama metabolik sendromla olan ilgisini araştıran bir çalışmaya biz rastlamadık, o yüzden kendi çalışmamızda atipik antipsikotik almayan bipolar hastalarında metabolik sendrom sıklığına baktık. Lityum ve valproikasid kullanımı ile metabolik sendrom arası ilişkiyi istatistiksel açıdan anlamlı bulmadık. Ancak çalışmamızda lityum ve valproikasidin kullanım süresini sorgulamamıştık

Elmslie ve arkadaşları¹¹² 89 bipolar bozukluklu hastada obezitenin prevalansını hesapladı; ve bipolar bozukluğu olan hastalarda aşırı kiloluluk ve obezite (santral kilo dağılım paterni gösteren) daha çok bulundu. Araştırmacılar hasta takip analizlerinde¹¹⁷ bu hastaların kontrol grubuna göre daha fazla şeker ve karbonhidrat tükettiklerini gördüler. Bizim çalışmamızda ise abdominal obezite prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmadı.

Mc Elroy ve arkadaşları¹¹⁸ 664 bipolar hastasında kesitsel bir çalışma yaptı ve bu hastaların yarısının normal kilo sınırı üstünde ve çeyreğinin de obez olduğunu gördü. Obezite birçok faktörle ilişkilendirildi. Bu aşırı kiloluluk ve obezite halinin kuvvetli bir şekilde hipertansiyon, erkek cinsiyet ve artritle ilişkili olduğunu belirlendi. Bizim çalışmamızda ise erkek hastaları kullanmamıza ve hipertansiyonu anlamlı yüksek prevalansta tespit etmemize rağmen obezite açısından anlamlı bir yükseklik tespit etmedik.

Fagiolini ve onunla birlikte çalışanlar¹⁰³ 10 yıldır bipolar idame tedavisi gördüğü kaydedilmiş olan 50 hastayı retrospektif olarak analiz etti; ve hastaların 1/3 ünden çok az fazlasının obez olduğunu onayladı. Ayrıca obez hastaların tedavi sırasında relapları (remisyondan sonra klinik semptomlarda yeniden anlamlı kötüleşme) daha çabuk olmuştu. Bizim çalışmamızda 60 erkek bipolar hastanın sadece 9 tanesinde bel çevresi yüksekliği vardı (%15).

Obezitenin ötesinde duygudurum bozuklukları dikkate alındığında, diyabet ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkiye dair bilgi depresyona göre daha az olarak bildirilmiş.

Göreceli olarak az bir çalışmada diyabet ve bipolar bozukluk birlikte incelenmiştir. Üç retrospektif psikiyatrik çalışmada bipolar hastalarda diyabet prevalansı normal topluma göre artmış bulunmuştur. Ayrıca bipolar bozukluklu hastalarda anormal oral glukoz tolerans test

sonuçlarına dair bulgular^{119,99} vardır. Bu çalışmaların ikisi^{120,99} ilaçların muhtemel ilgisini de incelemiş ve antipsikotiklerle diyabet arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Atipik antipsikotiklerin dışlandığı bizim çalışmamızda, diyabet ve açlık kan şekeri prevalansında kontrol grubuna göre artış saptamadık.

Obezite, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendrom arasındaki ortak fizyopatolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmüş. Hiperkortizolemi hem diyabetlilerde^{76,77} hem de unipolar ve bipolar^{78,79} hastalarda görülür. Hiperkortizolemi major depresyonlu hastalarda görülen viseral obeziteye yol açar^{80,81}. Viseral obezite insülin rezistansı ve diyabetle ilişkilidir⁸². Bir hipotez, çevresel stresi, metabolik sendroma yol açan fizyolojik olayları başlatan hipotalamik aşırı aktivitesi ve kortizol salınımlarıyla ilişkilendirir^{73,83}. Birçok çalışma metabolik sendrom ve komponentleri ve duygudurum bozuklukları arasında karşılıklı ilişkiler açıklasa da, birçok şaşırtıcı bulgular, özellikle ilaçların potansiyel etkileri tamamıyla anlayamamıştır. Yine de bu kapsamlı duygudurum bozukluklu hasta çalışmalarında elde edilen bilgiler metabolik sendrom ve komponentlerini değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Bizim çalışmamızın da bu değerlendirmelere katkısının olabileceğini düşünüyorum.

Türkiye’de bipolar hastalarında eşlik eden tıbbi hastalığa dair bir yayın tespit edemedik, ancak bipolar hastalarından bağımsız olarak metabolik sendrom üzerine yapılan bir takım çalışmaları karşılaştırmak açısından yer verirse bu konuda en geniş çalışma Onat A. ve arkadaşları tarafından yapılan ve Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları risk faktörlerini inceleyen TEKHARF çalışmasıdır.

Ülkemizde 2000 yılında yayınlanan TEKHARF çalışmasında Türk halkındaki metabolik sendrom yaygınlığı incelenmiş, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28 inde kadınlarımızın %45 inde metabolik sendrom tespit edilmiştir. Metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37’sinde bulunduğu, ve başka ülkelere kıyasla yaygın olduğu belirtilmiştir^{33,34,35}. Biz ise çalışmamızda metabolik sendrom oranını bipolarlı erkek çalışma grubunda %18,3 bulduk, kontrol grubunda ise %8 bulduk.

Ülkemizde 2002 yılında Onat A. ve Sansoy V. Tarafından yapılan bir çalışmada erkek hastalardaki metabolik sendrom sıklığı %42,7, kadınlarda ise %64 bulunmuş. Çalışmada her iki cinsiyette HDL kolesterol düşüklüğü ve HT gözlenirken, kadınlarda abdominal obezite %90 sıklıkta saptanmıştır, Türk erkeklerinde abdominal obezite metabolik sendromlu hastalarda kadınlara göre daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Bununla birlikte hipertrigliseridemi her iki cinsiyette 2/3 ü aşan (%67) sıklıkta olup glikoz tolerans bozukluğu 1/5 (%20) dolaylarında bulunmuştur⁸⁷. Bizim çalışmamızda ise MS sıklığı bipolarlı çalışma grubunda %18,3 bipolar olmayan kontrol grubunda ise %8,0 sıklıkta idi. Bu sonuçlar

ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 2000 ve 2002 deki sonuçlarına göre oldukça düşük bir yüzdeye sahip. Onat'ın çalışması 30 yaş üzerindeki bireyleri kapsıyorken bizim çalışmamız 18–60 yaş arası erkek bireyleri kapsıyordu. Onatın çalışmasında yaş ortalaması 48 iken bizim çalışma grubumuzda yaş ortalaması 36, kontrol grubunda ise 39 idi. MS prevalansının yaşla arttığı da göz önünde bulundurulursa MS oranlarını daha düşük bulmamızın bir nedeni, çalışma ve kontrol grubundaki yaş ortalamasının Onat'ın çalışmasına göre daha düşük olması olabilir.

Onat A,Sansoy V'ın 2002 yılında yaptıkları çalışmada KKH olasılığı MS'lu kadın ve erkeklerde geri kalan kişilere göre 2 kat yüksek bulunmuştur.

Onat A ve arkadaşlarının yaptığı 2005 te yayınlanan bir çalışmasında dislipidemik HT'daki prevalans ,özellikler ve KVH riskleri prospektif olarak araştırıldı. Dislipidemik HT, kan basıncı yüksekliği,trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünün olduğu durum olarak tanımlanır. Her 6 erişkinden 1'inde ortaya çıktığı,karakteristik özellikler gösterdiği ve geriye kalan diğer hipertansiflerle kıyaslandığında artmış KVH riski gösterdiği ve MS'a bağlı kardiyovasküler risk özelliklerinin yarısını taşıdığı sonucuna varıldı.Başlangıçta KVH olmayan 2225 erkek ve kadının ortalama 4,1 yıl boyunca takip edildiği çalışmada dislipidemik HT %16,basit HT %37,normotansifler ise %47 bulunmuştur. Yine dislipidemik HT olan kişilerin hepsi tanım olarak MS'a sahip iken ,basit HT ların %44,6 da MS gelişmiştir. Bizim çalışmamızda bipolar hastalardaki HT u oldukça yüksek prevalansta (istatistiksel olarak çok anlamlı) saptadık.Bipolar olan hasta grubundaki MS sıklığı ile bipolar olmayan kontrol grubundaki MS sıklığı arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın bir değerde bulduk.(p=0,058) Bu HT lu hastaların Onat'ın çalışmasına dayanarak önümüzdeki yıllar içinde MS geliştirme riskinin yüksekliği de göz önüne alınırsa; çalışma sonuçlarımızın MS açısından da daha fazla önem kazanabileceğini düşünebiliriz.

Yine Onat'ın 2005 de yayınlanan bir diğer çalışmasında obezite ve MS üzerinden DM ve KVH gelişiminde cinsiyet farklılıkları araştırıldı. Başlangıçta normal glikoz metabolizması ve KVH olmayan (1974 kişilik erkek ve kadın)grup 4,1 yıl takip edilmiş ve erkeklerin %29 da MS gelişirken kadınların %40 da MS geliştiği tespit edilmişti. MS'u olan erkekler obezite varlığından bağımsız şekilde KVH'a 2-4 kat daha fazla yatkındı. Bu sonuç bizim çalışmamızda bipolar hastalığı olan erkeklerde santral obeziteyi anlamlı yüksek tespit etmesek de MS olan bipolar erkek hasta grubunda KVH açısından dikkatli olunması gerektiğini gösteriyor.

Yaptığımız çalışmayı kendi içinde değerlendirecek olursak; sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon açısından bipolar hastalığı olan grup ile bipolar hastalığı olmayan grup

arası farkı istatistiksel açıdan çok anlamlı bulduk. Bunun bir nedeninin bipolar hastalık fizyopatolojisi ile HT fizyopatolojisi arasında ortak noktaların olması olabilir. AKŞ yüksekliği, TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklükleri ortalama değerleri açısından fark, kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı bulundu. Bunun nedeni kontrol grubunu iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan seçmiş olmamız olabilir; çünkü genellikle kolesterol ve diyabet problemi olan hastalar dahiliye polikliniğine başvurmaktadır. Bel çevresi yüksekliği için gruplar arası farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulmadık. Bunun sebebinin de atipik antipsikotik kullanmayan bipolar hastaları seçmemizden kaynaklanabileceğini düşünüyorum. Bipolar hastalarında bipolar olmayan hasta grubuna göre MS prevalansı istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da yüksek bulundu. Vaka sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarda farkın anlamlı bulunabileceğini düşünüyorum. MS parametrelerinin dağılımı açısından ise bipolar hasta grubunda HT, kontrol grubunda ise TG yüksekliği anlamlı şekilde yüksek prevalanstaydı. HDL düşüklüğü, bel çevresi ve AKŞ yüksekliği açısından ise fark anlamsız bulundu. Bunun da yine ilaç kullanımı, fizyopatolojik mekanizma ve dahiliye hasta popülasyonunun özellikleri ile açıklanabileceğini düşünüyorum.

Bipolar hasta grubun kendi içindeki değerlendirmesini yapacak olursak; soygeçmişinde MS olanlarda olmayanlara göre MS görülme yüzdesi anlamlı yüksek bulundu. Bu da aile öyküsünün birçok hastalıkta olduğu gibi bipolarlı MS olgularında da önemli olduğunu gösteriyor. Alışkanlıklar açısından MS olanlarda kullanılan sigara miktarını (adet/gün) anlamlı yüksek saptadık. Bu da bize psikiyatri kliniklerinde oldukça yaygın olan sigara kullanımının bir kez daha gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürdü. Yine bipolar hastalığı olan MS olgularının yaş ortalamaları MS olmayanlara göre daha yüksek saptandı ki bu da yaş ile MS arası ilişkiyi destekleyen bir bulguydu. İleri yaş bipolar hastalarında MS açısından daha dikkatli olmamız gerektiğini gösteriyor.

SONUÇ

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında atipik antipsikotik ve ilaç kullanımından bağımsız olarak da MS a yatkınlık tespit edilmiş olmasına karşın, bipolar hastalar için sayı artırılarak yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyorum. Çalışmamızda tespit ettiğimiz HT prevalansındaki çok anlamlı yüksekliğin ise bipolar hastalık ile HT un etyopatogenezindeki ortaklıklara bağlanabileceğini düşünüyorum. (Na kanalları, nörotransmitter mekanizması, hipotalamo-adrenal aks, kolinerjik sistem, vasopressin., norepinefrin, dopamin, Ca kanal aktivasyonu gibi)

Hastalıkların fizyopatolojisi daha iyi açıklandıkça bu konuda daha doğru ve ileri yorumlar yapılabileceği kanaatindeyim. Birçok çalışma MS ve komponentleri ile duygudurum bozuklukları arasında karşılıklı ilişkileri açıklasa da birçok şaşırtıcı bulgular, özellikle de ilaçların potansiyel etkileri tam olarak anlaşılammıştır. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalara, en azından atipik antipsikotikleri dışlamamız yönüyle, katkısının olabileceğini düşünüyorum.

Bazı ülkelerde psikiyatrik hastalıklı özellikle şizofren ve kronik duygudurum bozuklukları olan hastalarda metabolik sendrom ve komponentlerinin normal popülasyona göre daha fazla prevalans gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcut. Biz çalışmamızda her ne kadar MS açısından bipolar hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamasak da, yine de MS' u yüksek bir prevalansa sahip bulduk. HT açısından ise bipolar hastalarında ciddi bir yatkınlık tespit ettik; ve istatistiksel açıdan kontrol grubumuza göre çok anlamlı bulduk. Bu sebeple bazal ve periyodik medikal değerlendirmeler bu hastaların ele alınmalarında standart bir komponent haline gelmelidir. Metabolik sendrom ve komponentleri ile ilişkili bireysel risk faktörleri davranışsal ve farmakolojik tedavilere tipik bir uyum gösterse de ciddi psikiyatri hastalarında bu komorbiditelerle baş etmek daha zordur. Bu sebeple psikiyatristlerle diğer doktorlar arasında kooperasyona ihtiyaç vardır. Hasta eğitimi ve psikiyatrik sendromların yeterli kontrolü de uzun-dönem tedavi başarısı için hala önemli parametreler arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:152-158.
2. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005 Apr;118 Suppl 2:15S-22S.
3. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. *Neuropsychopharma Col Hung.* 2004 Jun;6(2):86-9.
4. Akiskal Hagop S., Juan Jose Lopez-Ibor, Norma Sartorius: *Bipolar Disorder.* John Wiley&Sons Ltd., s:1-3,2002.
5. Öztürk MO, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 10. Basım , Ankara: 2004.
6. Amerikan Psikiyatri Birliği: *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı*, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
7. Kaplan H, Sadock B., *Concise Textbook of Clinical Psychiatry* , Seventh Edition, (Kaynak Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe 2004, sayfa 158).
8. Akdeniz, Fisun: *Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk.* Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları .1. baskı, Ege Üniversitesi Basımevi, s:5-8,1997.
9. Ceylan E, Dr. Timuçin Oral: *Duygudurum Bozuklukları.* 1. baskı, s: 1-11 , 2001.
10. Leibenluft E (1996) *Women with bipolar illness: Clinical and research issues.* *Am J Psychiat*, 153: 163-173.
11. Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Manic Depressive Illness.* Oxford University Press, New York, s. 128-152.
12. Kaplan H, Saddock B, Grebb J (1994) *Synopsis of Psychiatry.* Seventh Edition, New York, s.516-523.
13. McInnis MG: *Recent advances in the genetics of bipolar disorder psychiatric annals.* 27: 482-488, 1997
14. Kocabıyık A: *Bipolar bozuklukda duygu dışavurumu ile relaps ilişkisi*, Uzmanlık tezi, 2001.
15. Mendlewicz J: *Genetic linkage in bipolar illness.* *Am j. Psychiatry.* Apr;142(4):520,1987.
16. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ: *Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders.* *Acta neuropsychiatrica*, 12(3), 69-72, 2000
17. Işık E: *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar* 1. baskı, Görsel Sanatlar Yayınevi, s:467-483, 2003.

18. Koroğlu E: PsikoNozooloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri; Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2004 , sayfa 311-319.
19. Özbakkaloğlu M, Demirci C: SSK Tepecik Hastanesi Dergisi 2003;13(3):121-127
20. National institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). Bethesda, Md: National institutes of Health; 2001
21. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and classification of diabetes mellitus pro its complications, pt 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15:539-553
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-2497. Abstract
23. Albert! KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539-553. Abstract
24. American Association of Clinical Endocrinologists. New ICD-9-CM Code for Dysmetabolic Syndrome X. <http://www.aace.com/members/socio/syndromex.php>. Accessed June 25, 2003.
25. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-359. Abstract
26. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. Zentralblatt fur innere Medizin. 1923;44:105-127.
27. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1600. Abstract
28. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41:715-722. Abstract
29. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001;24:683-689. Abstract
30. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2773-2776. Abstract

31. Ford ES, et al.: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
32. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359. Abstract.
33. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998; 26:425-31
34. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal O: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:274-85
35. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303
36. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26:650-655.
37. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001;21:881-883.
38. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
39. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:232-237.
40. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25F-29F.
41. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*. 8(20 Suppl):S635-S653.
42. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-458.
43. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
44. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000;55:28-32,35.

45. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003; 26:172-178.
46. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5503-5506.
47. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003;138:593-602.
48. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-2403.
49. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34.
50. Maffeis C, Cotdulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57:566-72.
51. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629-37.
52. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:524-533.
53. Mayo foundation for medical education and reserarch.By Mayo clinic staff;; *Metabolic synrome and risk factors* 2004;37:454-74.
54. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri: Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:168-177.
55. Steinle NI, Pollin TI, O'connell JR, et. Al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish; *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct 4[Epub ahead of print]
56. Reaven G: Why syndrome X?: from Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metabolism* 2005, 1:9-14
57. Reaven GM. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-288
58. Howard G, O'Leary D, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-1817
59. Das UN. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation.*Nutrition* 2002;18:430-432

60. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2422-2429
61. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121—131
62. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458
63. Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2003;78:447-456
64. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992;231:235—240
65. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension* 1997;30:1144-1149
66. Steinberg H, Chaker H, Learning R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610
67. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-145
68. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-2200
69. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473-481
70. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738
71. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-2450
72. Peterson KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109:1345-1350
73. Bjorntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:297-307
74. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-4878
75. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002;106:2659-2665
76. Cameron OG, Kronfol Z, Greden JF, et al. Hypothalamic-pituitary- adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1090-1095

77. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, et al. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1086-1089
78. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996;57:470-484
79. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003;43:60-66
80. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, et al. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997;41:1140-1142
81. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002;64:274-277
82. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3G-10G
83. Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a path way to type 2 diabetes? *Med Sci Monit* 2003;9:RA35-RA39
84. Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure(JNC 7 Express) (May 2003).
85. Lebovitz HE, Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol.* 2004 Apr 19;490(1-3):135-46.
86. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):433-8.
87. Onat A, Sansoy V; Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk kardiyol Dern Arş* 2002; 30:8-15
88. Fagiolini A, Frank E, Houck PR et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 528-533
89. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JJ, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 179-184
90. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 368-373
91. Lilliker SL. Prevalence of diabetes in a manic-depressive population. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 270-275.
92. Sobczak S, Honig A, Christophe A et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychol Med* 2004; 34: 103-112

93. Horrobin DF Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phos-pholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 217-234.
94. Yates WR. Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord* 1987; 12: 129- 134.
95. Basu R. Brar JS. Chengappa KNR et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6: 314-318.
96. Laaksonen D. Lakka H-M. Niskanen L. Kaplan G, Salonen J, Lakka T. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1070-1077.
97. Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, McGuire HC, Hay DP. Metabolic Issues With Atypical Antipsychotics in Primary Care: Dispelling the Myths. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;5(1):6-14.
98. Ford E. Giles W, Mokdad A. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449
99. Ruzickova M., Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*. 2003 Aug;48(7):458-61
100. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Feb;30(2):401-4
101. Klumpers UM, Boom K, Janssen FM, Tulen JH, Loonen AJ. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Sep;37(5):211-6.
102. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas Gl. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):368-73.
103. Fagiolini A , Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J. Psychiatry* 2003 ; 160:112-117.
104. Fagiolini A Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-430.
105. Thakore JH. Mann JN, Vlahos I, et al. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:137-141
106. Kato M, Gonzalez-Bianco M, Sotelo J. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22,2003;

107. Kato M, Sotelo J, de Guia C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Hispanic patients with mood disorder: a pilot study. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22,2003; San Francisco. Calif
108. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002;51:1573-1577
109. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:999-1003
110. Ross CE. Overweight and depression. *J Health Soc Behav* 1994;35:63-79
111. Roberts RE, Deleger S, Strawbridge WJ, et al. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:514-521
112. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:179-184
113. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:112-117
114. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:35-44
115. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842-847
116. Allison DB, Casey E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001 ;62(suppl 7):22-31
117. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, et al. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001 ;62: 486-491
118. McElroy SL, Frye MA, Suppes T. et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 207-213
119. Gildea EF, McLean VL, Man EB. Oral and intravenous dextrose tolerance curves of patients with manic-depressive psychosis. *ArchNeurol Psychiatry* 1943;49:852-859
120. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26
121. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, et al. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1086-1089
122. Oğuz AYTEKİN, Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz, Her yönüyle Diabetes Mellitus kitabından. Editor Yenigün M, Nobel Tıp Kitabevi,2. baskı , İstanbul, 2001, sayfa 697-791.

123. Yenigün M, Diabetik Sendromlar ve Hipertansiyon, Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabından, Editor Yenigün M, Nobel Tıp Kitabevi,2. baskı , İstanbul, 2001. sayfa 713-809
124. Süzer Ö. Farmakoloji, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, İstanbul, 2005.
125. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et. al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42-47.